Parâmetros relacionados à

PERFUSÃO OCULAR em pacientes com GLAUCOMA primário de ângulo aberto e HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

HISSA TAVARES DE LIMA
ISABELA RIBEIRO LEITE DIAS
LARA MACIEL MENDES

Ano 2023

Parâmetros relacionados à PERFUSÃO OCULAR em pacientes com GLAUCOMA primário de ângulo aberto e HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

HISSA TAVARES DE LIMA
ISABELA RIBEIRO LEITE DIAS
LARA MACIEL MENDES

Ano 2023

Parâmetros relacionados à perfusão ocular em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto e hipertensão arterial sistêmica

Diagramação: Nataly Evilin Gayde
Correção: Yaiddy Paola Martinez
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Autores: Hissa Tavares de Lima
Isabela Ribeiro Leite Dias
Lara Maciel Mendes

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

L732 Lima, Hissa Tavares de
Parâmetros relacionados à perfusão ocular em pacientes com glaucoma primário de ângulo aberto e hipertensão arterial sistêmica / Hissa Tavares de Lima, Isabela Ribeiro Leite Dias, Lara Maciel Mendes. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-1479-7
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.797231905

1. Pressão arterial. 2. Hipertensão. I. Lima, Hissa Tavares de. II. Dias, Isabela Ribeiro Leite. III. Mendes, Lara Maciel. IV. Título.

CDD 616.132

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao conteúdo publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que o texto publicado está completamente isento de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

ρ- Correlação de *Spearman*
μ - Micra
APO- Amplitude de pulso ocular
dAxial- Diâmetro axial
DP- Desvio padrão
ECA- Enzima de conversão da angiotensina
ECC- Espessura central da córnea
FC- Frequência cardíaca
FSO- Fluxo sanguíneo ocular
GTN- Glaucoma de tensão normal
GPAA- Glaucoma primário de ângulo aberto
h- Hora
HAS- Hipertensão arterial sistêmica
HCFMRP-USP- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
HO- Hipertensão ocular
IC- Intervalo de confiança
LASIK- *Keratomileusis in situ*
Max- Máximo
Min- Mínimo
mmHg- Milímetros de mercúrio
N- Número
NTGS- *Normal tension glaucoma study*
OBF- *Ocular blood flow*
OD- Olho direito
OE- Olho esquerdo
PA- Pressão arterial
PAD- Pressão arterial diastólica
PAM- Pressão arterial média
PAQ- Paquimetria
PAS- Pressão arterial sistólica
Pasc- Tonometria de Pascal
PIO- Pressão intraocular
PP- Pressão de perfusão
PPMO- pressão de perfusão média ocular
PPO- Pressão de perfusão ocular
PVE- Pressão venosa episcleral
RE- Rigidez escleral
SD- *Standart deviation*
TAG- Tonometria de aplanação de Goldmann
TCD- Tonômetro de contorno dinâmico
TS- Tonometria de Schiotz

INTRODUÇÃO

Estima-se que até 2040 pelo menos 112 milhões de pessoas serão diagnosticadas com glaucoma em todo o mundo (Skrzypecki, J., *et al.*,2019). A patogênese do glaucoma primário de ângulo aberto (GPAA) ainda não está totalmente esclarecida (Memarzadeh et al., 2010). A doença é caracterizada por perda progressiva de células ganglionares da retina associada com a remodelação do tecido na cabeça do nervo óptico (Vulsteke et al., 2008; Caprioli; Coleman, 2010; Schmidl et al., 2011). Nos pacientes afetados, ocorre deterioração característica do campo visual (Leske, 2009; Caprioli; Coleman, 2010; Ramdas et al., 2011; Schmidl et al., 2011).

Entre os fatores de risco identificados para o GPAA, o mais importante é o aumento da pressão intraocular (PIO) (Costa et al., 2009; Caprioli; Coleman, 2010; Grover; Budenz, 2011; Ramdas et al., 2011; Schmidl et al., 2011), o único fator de risco passível de modificação pelo tratamento (Topouzis, Founti, 2009; Costa et al., 2009; Grover; Budenz, 2011). A PIO elevada pode causar lesão glaucomatosa do nervo óptico e subsequentes déficits de campo visual , levando a limitações substanciais no funcionamento diário e perda de autonomia (Yasukawa, T.; et al, 2022) Por outro lado, não há dados sugerindo que a PIO elevada, isoladamente, seja responsável pelo desenvolvimento de todos os casos de glaucoma. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a taxa de conversão de pacientes hipertensos oculares (HO) para glaucoma é relativamente baixa (Higginbotham, 2006; Kymes et al., 2006).

Além disso, outros autores relatam que alguns pacientes com glaucoma apresentam PIO normal (Costa et al., 2009; Grover; Budenz, 2011). No entanto, até 40% dos pacientes desenvolvem neuropatia glaucomatosa sem qualquer evidência de aumento da PIO (Skrzypecki, J.; *et al,* 2019). O glaucoma também pode continuar a progredir, apesar da PIO reduzida aos níveis pretendidos. Isso indica que outros fatores, além da PIO, podem desempenhar papel importante na patogênese da doença (Topouzis; Founti, 2009). Além do efeito mecânico da pressão intraocular aumentada na cabeça do nervo óptico (Deb, A. K *et al*.,2014) vários fatores de risco vascular, como hipertensão sistêmica, aterosclerose, vasoespasmo também foram implicados como fatores potenciais capazes de aumentar o risco de glaucoma de ângulo aberto (Deb, A. K *et al.*,2014) e também estão envolvidos na fisiopatologia do GPAA (Janulevičienė et al., 2008; Vulsteke et al., 2008; Costa et al., 2009; Xu et al., 2009; Memarzadeh et al., 2010; Ramdas et al., 2011; Schmidl et al., 2011). Essa observação levou à pesquisa de causas alternativas de danos ao nervo óptico e nível anormal de pressão arterial (PA) - tanto muito baixo quanto muito alto, foi proposto como um possível fator de risco Skrzypecki, J; *et al*, 2019).

Estudos epidemiológicos sugeriram que a PIO é afetada por vários fatores, incluindo fatores de risco não modificáveis, como idade (Tiambeng, C. *et al,* 2022), raça, refração e

espessura central da córnea (CCT)[1], e fatores de risco modificáveis, como pressão arterial (PA), atividade física , e obesidade (Tiambeng, C. *et al*, 2022). Chua *et al*. descobriram que IMC, diabetes mellitus e aumento da PA sistêmica aumentavam a PIO. 15 Portanto, explorar fatores de estilo de vida modificáveis relacionados à PIO é de importância significativa (Yasukawa, T. *et al,* 2022).

A polifarmácia, caracterizada pelo uso de cinco ou mais medicamentos prescritos ao mesmo tempo, tornou-se cada vez mais prevalente. Quase dois terços de todos os adultos dos EUA com idade entre 40 e 64 anos e 90% dos indivíduos ≥65 anos de idade receberam cinco ou mais medicamentos prescritos ao mesmo tempo. O aumento da polifarmácia juntamente com o aumento da carga de glaucoma destacam a necessidade de uma melhor compreensão de como os medicamentos sistêmicos afetam o risco de glaucoma (Wu A. et al, 2019).

Vários estudos epidemiológicos têm sugerido uma correlação positiva entre PA sistêmica e PIO; no entanto, o efeito diferencial da PA sistólica versus diastólica (PAS versus PAD) na PIO permanece obscuro. Muitos estudos anteriores também relataram uma associação positiva entre os níveis de PA e a PIO, mas não levaram em consideração vários fatores de confusão. Por exemplo, indivíduos com hipertensão muitas vezes têm doenças sistêmicas relacionadas ao estilo de vida, como diabetes, dislipidemia e obesidade, que são conhecidas por estarem relacionadas à PIO. Além disso, também foi relatada associação entre uso de medicação anti-hipertensiva e PIO (Yasukawa, T. *et al*, 2022).

Outros possíveis fatores etiológicos do glaucoma incluem: os genéticos, a autoimunidade, perda de resposta normal ao stress e inflamação. Além disso, todos esses fatores podem interagir. O dano glaucomatoso do nervo óptico não se deve somente à isquemia resultante da compressão. A PIO elevada pode causar microangiopatia e diminuição parcial do fluxo sanguíneo ocular (FSO). Medições da velocidade do sangue mostram diferenças entre os pacientes com GPAA e controles normais. É difícil saber, no entanto, se a diminuição do FSO está realmente envolvida na etiologia do glaucoma, ou se é derivada da perda de células ganglionares da retina e redução correspondente na demanda metabólica para o oxigénio e os nutrientes (Vulsteke et al., 2008; Xu et al., 2009; Caprioli; Coleman, 2010).

A hipertensão arterial sistemica (HAS) é uma doença crônica não transmissível definida por níveis pressóricos, em que os benefícios do tratamento (não medicamentoso e/ ou medicamentoso) superam os riscos. Trata-se de uma condição multifatorial, que depende de fatores genéticos/ epigenéticos, ambientais e sociais, caracterizada por elevação persistente da pressão arterial (PA), ou seja, PA sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou PA diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg, medida com a técnica correta, em pelo menos duas ocasiões diferentes, na ausência de medicação anti-hipertensiva. É aconselhável, quando possível, a validação de tais medidas por meio de avaliação da PA

1. Corneal Central Tckness

fora do consultório por meio da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA), da Monitorização Residencial da Pressão Arterial ou da Automedida da Pressão Arterial (Sousa *et al*; 2021).

A hipertensão arterial reconhecida é tratada com muitos medicamentos anti-hipertensivos diferentes, e evidências crescentes reconhecem que tal tratamento está associado ao glaucoma. Neste assunto, a medicação anti-hipertensiva pode entrar em conflito com a perfusão ocular e autorregulação. Embora estudos tenham mostrado uma correlação entre tratamento anti-hipertensivo e glaucoma, esses estudos foram em sua maioria ensaios em pequeno número de pacientes com períodos mínimos de acompanhamento (Horwitz, Anna, et al, 2017). No entanto, os oftalmologistas ainda estão longe do manejo baseado em evidências da PA baixa em pacientes com glaucoma. Em contraste, os cardiologistas têm padrões de prática preferidos bem estabelecidos no manejo da hipertensão. A atualização mais recente dessas diretrizes recomenda pressão arterial sistólica (PAS) entre 120 e 129 mmHg como meta de tratamento na maioria dos pacientes de alto risco (Skrzypecki, J. et al, 2019).

Para explicar melhor a relação entre baixa pressão arterial e progressão do glaucoma, um parâmetro chamado pressão de perfusão ocular (PPO) foi introduzido. A PPO é definida como a diferença entre PAS ou PAD e PIO. Acredita-se que a PPO reflita melhor o suprimento vascular para a cabeça do nervo óptico do que apenas um valor de PA. Embora alguns argumentem que uma melhor correlação de PPO com a neuropatia óptica reflete apenas um nível aumentado de PIO, estudos que ajustaram os resultados para PIO parecem contradizer essas observações (Skrzypecki, J. et al, 2019).

Alterações na pressão arterial sistêmica, na PPO e no vasoespasmo têm sido sugeridas como importantes fatores vasculares (Choi et al., 2012). A coroide é uma estrutura vascular de baixa resistência, que contribui para a manutenção de um ambiente térmico constante na retina, bem como o fornecimento de 85% do total de luxo sanguíneo ocular (FSO) (Grieshaber et al., 2009; Choi et al., 2012). A amplitude de pulso ocular (APO) encontra deriva da circulação da coroide, e é considerada como a diferença entre a pressão arterial diastólica (PAD) e sistólica (PAS) (Grieshaber et al., 2009).

A hipótese vascular da GPAA afirma que uma baixa pressão arterial (PA) em relação à PIO pode levar a uma baixa pressão média de perfusão ocular (MPPO), prejudicando assim a perfusão da cabeça do nervo optico com escavação glaucomatosa resultante e perda de campo visual. A avaliação das flutuações diurnas na PIO e MPPO é, portanto, clinicamente relevante em pacientes com glaucoma. A hipertensão sistêmica como tal pode danificar diretamente os pequenos vasos do disco óptico e aumentar o risco de glaucoma. No entanto, apesar de estudos anteriores, a associação entre hipertensão sistêmica, PA ou pressão de perfusão e GPAA permanece obscura. Compreender a relação entre esses parâmetros é importante para determinar os fatores de risco que influenciam o desenvolvimento de GPAA (Deb, A. K. et al, 2014). Vários estudos de coorte conduzidos

em diferentes populações identificaram fatores de risco vascular para vários aspectos do glaucoma, mas os achados são inconsistentes (Mursch-Edlmayr AS, Bolz M, Strohmaier C., 2021).

A baixa pressão de perfusão ocular (PPO, PPOM ou PPOD, ou ambos) foi identificada como um fator de risco para GPAA no Los Angeles Latino Eye Study, no Egna-Neumarkt Study, no Singapore Eye Study e no Barbados Eye Study. O Early Manifest Glaucoma Trial identificou a pressão de perfusão sistólica baixa como um fator de risco para progressão da doença independente da PIO. Surpreendentemente, outros estudos não confirmaram uma associação de baixa pressão sistólica de perfusão com GPN ou GPAA.Uma meta-análise recente encontrou uma associação consistente de baixa pressão de perfusão e GPAA. O Leuven Eye Study encontrou valores médios de PPO mais altos em pacientes com glaucoma (Mursch-Edlmayr AS, Bolz M, Strohmaier C., 2021).

Os estudos observacionais sobre HAS e glaucoma podem ter negligenciado alguns fatores de confusão importantes, como idade, nível socioeconômico, estilo de vida e fatores genéticos associados à PA. Além disso, outros estudos sugerem que a hipertensão e os medicamentos para pressão arterial podem não estar associados ou até mesmo aumentar o risco de glaucoma (Liu, J., Li, S., Hu, Y., & Qiu, S, 2022).

No estudo de Yasukawa et al, após ajuste para idade e sexo, a prevalência de hipertensão mostrou-se positivamente associada aos níveis de PIO. Houve uma tendência estatisticamente significativa de aumento da PIO em participantes com categorias mais altas de PAS e PAD. Após ajuste adicional para tabagismo, ingestão de álcool, diabetes, IMC, nível de LDL-C e CCT, a prevalência de hipertensão permaneceu positivamente associada aos níveis de PIO. A cada aumento de 10 mmHg na PAS/PAD, a PIO aumentava 0,32/0,41 mmHg. Quando examinadas separadamente por sexo, as correlações positivas de hipertensão, PAS e PAD com a PIO foram geralmente consistentes em mulheres e homens. Em análises exploratórias, realizamos ainda análises estratificadas por uso de medicamentos anti-hipertensivos; a associação positiva entre os níveis de PA e a PIO foi geralmente consistente, independentemente do estado da medicação, os níveis de PAS e PAD e a prevalência de hipertensão foram associados positivamente com os níveis de PIO (Melgarejo, Jesus D., *et al*, 2022).

Zhao et ai. realizaram uma meta-análise de 60 estudos, na qual 13 estudos transversais e quatro estudos longitudinais, incluindo 12 estudos de base comunitária, foram incorporados para avaliar a associação entre PAS e PIO. Todos os estudos relataram uma associação positiva entre PAS e PIO, e um aumento de 10 mmHg na PAS foi associado a um aumento de 0,26 mmHg, os participantes com PAS ≥ 160 mmHg tiveram uma prevalência > 5 vezes maior de hipertensão ocular do que aqueles com PAS < 120 mmHg (Melgarejo, Jesus D., *et al*, 2022).

Os resultados forneceram suporte para a associação de PIO com glaucoma; no entanto, o risco de glaucoma pode não aumentar com um nível mais alto de PAS ou PAD. É

importante ressaltar que os anti-hipertensivos podem ter efeito limitado no glaucoma, não contribuindo para o tratamento nem prejudicando a saúde do paciente (Liu, J., Li, S., Hu, Y., & Qiu, S. 2022).

Vários mecanismos que poderiam explicar um aumento da PIO com PA mais elevada têm sido propostos. O aumento da PA pode resultar no aumento da produção de humor aquoso por meio da pressão capilar elevada no corpo ciliar. O aumento da PA também pode reduzir o fluxo de saída do humor aquoso por meio da pressão venosa episcleral elevada (YASUKAWA, Tomoyo *et al*. 2022; TIAMBENG, Canan *et al*., 2022).

Em um estudo na população indiana, os indivíduos com hipertensão também tiveram um MPPO significativamente maior em comparação com os controles. A análise de regressão multinomial univariada usando "sem glaucoma" como grupo de comparação mostrou uma associação significativa entre o uso de medicamentos anti-hipertensivos e a suspeita de glaucoma. Da mesma forma, o GPAA apresentou associação significativa com medicamentos anti-hipertensivos, MPPO e PIO. No referido estudo foi verificadao que a presença isolada de hipertensão sistêmica não aumentava a probabilidade de ter glaucoma ou suspeita de glaucoma (DEB, Amit K. *et al*, 2014).

Oku et al . descobriram em um estudo que a isquemia da cabeça do nervo optico poderia contribuir para o alargamento da escavação do disco independentemente do nível da PIO. Além disso, a flutuação circadiana da pressão de perfusão ocular é um importante fator contribuinte na patogênese da neuropatia óptica glaucomatosa. O aumento do MPPO em nesso estudo foi associado à redução do risco de glaucoma de maneira dose-dependente, ou seja, a redução do risco foi maior com GPAA do que com suspeita de glaucoma. Ou seja, quanto menor o MPPO, maior o risco de desenvolver glaucoma. Resultados semelhantes foram encontrados em vários estudos sobre a pressão de perfusão ocular e sua relação com o glaucoma (DEB, Amit K. *et al*, 2014).

Sehi *et al*. demonstraram que a diminuição percentual na MPPO diurna foi significativamente maior em pacientes com GPAA não tratados do que em indivíduos normais, sugerindo que a mudança diurna relativa na MPPO pode ser um fator de risco para GPAA. Dois estudos de Quaranta et al sobre flutuações de PPO diastólica de 24 h (DPPO) em pacientes com GPAA recém-diagnosticados e não tratados mostraram que o DPPO calculado atingiu o pico à noite. Da mesma forma, um estudo de Costa *et al* em dois grupos de adultos saudáveis e pacientes com GPAA mostraram que ambos os grupos apresentavam valores de PIO mais altos à noite. Em pacientes com GPAA, no entanto, o aumento noturno da PIO foi acompanhado por uma diminuição simultânea da PAD, resultando na redução do DPPO. Mecanismos auto-reguladores inadequados em pacientes com glaucoma podem impedir a manutenção do fluxo sanguíneo adequado diante das mudanças noturnas na PIO e PA. Choi *et al* . sugeriram que as flutuações de MPPO podem ser um fator de risco para GPN, já que reduções de PPO podem levar à isquemia do tecido ocular de curto prazo, seguida por lesão de reperfusão e consequente

perda de células ganglionares da retina. Achados semelhantes de risco aumentado de desenvolver glaucoma com pressões de perfusão diastólica, sistólica ou média mais baixas foram relatadas em vários outros estudos populacionais (DEB, Amit K. *et al,* 2014).

Fatores fisiológicos, como aumento do tônus simpático ou níveis séricos de corticosteroides em indivíduos com hipertensão, também podem afetar o aumento da PIO; além da PA, esses fatores também podem influenciar a associação entre PAD e PIO. Juntamente com nossos dados atuais, essas linhas de evidências sugerem que a onda de pico da PAS atingindo o olho pode ser um determinante mais essencial da PIO do que a pressão de perfusão expressa pela (PAD YASUKAWA, Tomoyo et al, 2022).

O funcionamento normal dos tecidos depende da manutenção de perfusão adequada, com o fluxo de sangue suficiente. Um processo que requer equilíbrio entre a pressão arterial sistêmica e a venosa (Leske, 2009). O fluxo sanguíneo, em qualquer tecido, é gerado pela pressão de perfusão (PP), definida como a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a PIO (Sehi et al., 2005; Vulsteke et al., 2008; Xu et al., 2009; Caprioli; Coleman, 2010; Schmidl et al., 2011) e é a força motriz da circulação sanguínea no olho. (Vulsteke et al., 2008; Xu et al., 2009; Caprioli; Coleman, 2010; Schmidl et al., 2011). No olho, a pressão sanguínea deve ser ligeiramente mais elevada que a PIO, para permitir a adequada circulação do sangue (Sehi et al., 2005; Schmidl et al., 2011). Portanto, para o cálculo da PPO, a pressao venosa é substituída pela PIO; de modo que a PPO é igual à diferença entre a PAM e a PIO (Sehi et al., 2005; Vulsteke et al., 2008; Costa et al., 2009; Leske, 2009; Topouzis; Founti, 2009; Xu et al., 2009; Caprioli; Coleman, 2010; Zheng et al., 2010; Grover; Budenz, 2011; Ramdas et al., 2011; Schmidl et al., 2011). A PPO é igual a 2/3 da PAM menos a PIO, sendo a PAM = PAD + 1/3 (PAS - PAD). (Leske, 2009; Grover; Budenz, 2011). Assim, a PAS e PIO são os principais componentes da PPO, que determina o fornecimento nutritivo de sangue arterial para a rede capilar (Topouzis; Founti, 2009). Mesmo com as mudanças da PPO, durante o dia,o fluxo sanguíneo do tecido deverá manter-se estável, para preservar a atividade metabólica (Sehi et al., 2005).

A pressão de perfusão ocular é comumente calculada usando a pressão arterial e a PIO. O suprimento sanguíneo da cabeça do nervo optico é complexo, pois pode ser estratificado em quatro camadas (figura 1) A camada de fibras nervosas superficiais consiste principalmente nos axônios das células ganglionares da retina e é suprida pela circulação retiniana interna. A região pré-laminar da cabeça do nervo optico recebe seu suprimento sanguíneo dos ramos da coroide peripapilar e do arterias ciliares posteriores curtas. A terceira camada é a lâmina crivosa, que é fornecida exclusivamente pelas arterias ciliares posteriores curtas. A região retrolaminar localizada fora do globo é nutrida tanto pelos vasos piais quanto pelos arterias ciliares posteriores curtas (MURSCH-EDLMAYR, Anna-Sophie; BOLZ, Matthias; STROHMAIER, Clemens, 2021).
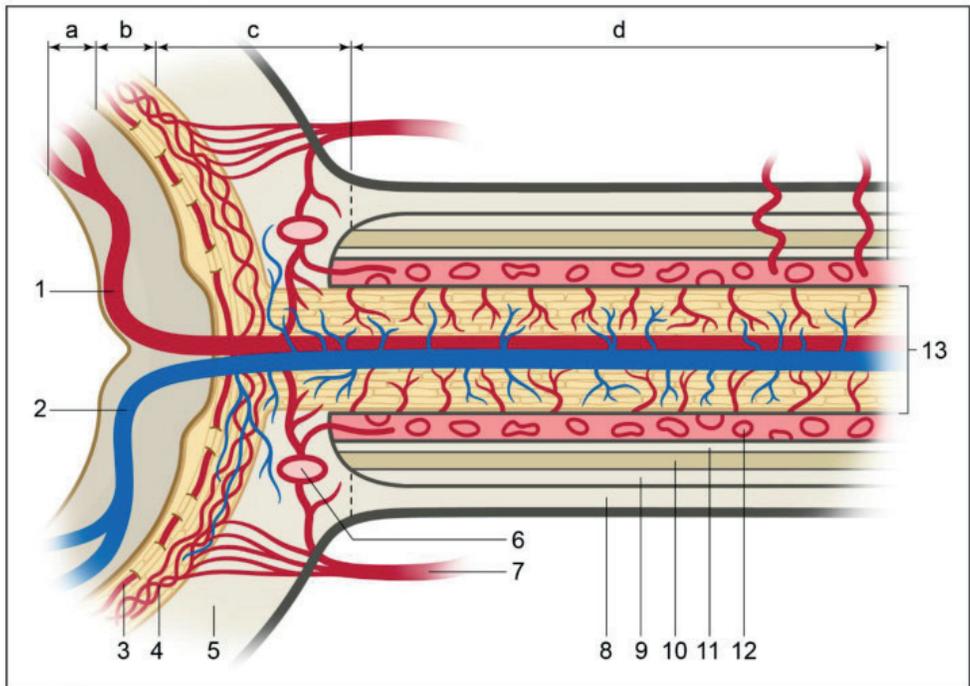
figura 1 - (a) Diferentes áreas de perfusão da cabeça do nervo óptico mostrando uma camada superficial de fibras nervosas, (b) região pré-laminar, (c) região laminar, (d) região retrolaminar, (1) artéria central da retina, (2) veia central da retina , (3) retina, (4) coróide, (5) esclera, (6) círculo de Zinn-Haller, (7) artérias ciliares posteriores curtas, (8) bainha do nervo óptico (9) cavidade subdural, (10) aracnóide-máter , (11) espaço subaracnóideo, (12) pia-máter, (13) nervo óptico.

Int J Mol Sci. Maio de 2021; 22(9): 4662.

Como em qualquer tecido do corpo, a pressão sanguínea arterial impulsiona o sangue através da vasculatura, e a resistência combinada de todos os vasos causa uma queda de pressão no lado venoso da circulação (ou seja, as veias vorticosas ou as veias orbitais no caso de episcleral). Uma grande diferença para a maioria das circulações, no entanto, é a força de compressão exercida pela PIO. Isso faz com que as veias vorticosas se comportem como resistores de Starling, ou seja, mantendo uma pressão intraluminal um pouco maior que a PIO para evitar que entrem em colapso (MURSCH-EDLMAYR, Anna-Sophie; BOLZ, Matthias; STROHMAIER, Clemens, 2021).

As artérias da coróide, da retina, do corpo ciliar e das circulações da cabeça do nervo óptico são todas capazes de regular a resistência vascular ativa, comumente denominada autorregulação. Isso inclui adaptações a alterações metabólicas (autorregulação metabólica) e adaptações a mudanças na pressão transmural (autorregulação miogênica), bem como autorregulação neuronal, um termo um tanto mais amplo que inclui mecanismos reguladores parácrinos e neuro-humorais. As veias orbitárias, por outro lado, exibem um comportamento passivo durante as mudanças de pressão de perfusão. Um exemplo

clínico marcante é o aumento imediato da espessura da coroide durante a manobra de Valsalva, resultando em aumento da pressão intraocular. O comportamento venoso passivo também implica um efeito da pressão torácica elevada, como ocorre na síndrome da apnéia obstrutiva do sono e também na obesidade, sobre a circulação ocular. As veias orbitais são difíceis de medir na maioria das espécies, com exceção dos coelhos, onde um forame no crânio permite a canulação direta. Curiosamente, neste modelo, foi encontrada uma relação linear entre a pressão venosa orbital e a pressão arterial média (MURSCH-EDLMAYR, Anna-Sophie; BOLZ, Matthias; STROHMAIER, Clemens, 2021).

A circulação episcleral é de grande relevância para o glaucoma devido ao seu impacto na pressão intraocular. A PIO em estado estacionário pode ser descrita pela equação de Goldmann como a relação entre fluxo aquoso, fluxo uveoscleral, facilidade de fluxo e pressão venosa episcleral (PVE) como um fator aditivo. A PVE é a pressão que deve ser superada pelo fluido para deixar o olho através da via de saída convencional (trabecular) e, portanto, é um importante determinante da PIO em estado estacionário. A organização anatômica dos vasos episclerais parece ser adequada para a regulação da pressão nas veias episclerais e, portanto, da PIO, pois a circulação episcleral é praticamente desprovida de capilares e artérias, e as veias são conectadas por meio de anastomoses. Mais interessante, essas anastomoses são inervadas por nervos, cujas terminações nervosas coram positivamente para neurotransmissores autônomos. Algumas das técnicas para medir a perfusão da ONH são limitadas ao tecido superficial, fornecido pela artéria central da retina, mas os resultados de um modelo animal sugerem que não apenas o suprimento vascular superficial, mas também o suprimento vascular profundo da ONH está associado a alterações patológicas no glaucoma (MURSCH-EDLMAYR, Anna-Sophie; BOLZ, Matthias; STROHMAIER, Clemens, 2021).

O FSO é determinado, não só pela PPO, mas também pelo tonus vascular (resistência), que pode regular o FSO por meio da vasoconstrição ou vasodilatação, independentemente de alterações na PPO (Vulsteke et al., 2008; Xu et al., 2009; Caprioli; Coleman, 2010). O diâmetro vascular pode ser influenciado pelo tabagismo, diabetes mellitus e colesterol sérico (Ramdas et al., 2011).

Com os recentes desenvolvimentos tecnologias orientadas ao estudo do fluxo sanguineo, como angiotomografia de coerência - angioOCT, um número crescente de estudos sobre distúrbio no FSO em pacientes com glaucoma estão sendo publicados. A teoria vascular do glaucoma recuperou o impulso. No entanto, permanece a controvérsia sobre a relevância de cada tratamento cardiovascular e parâmetro relacionado com a ocular, uma vez que o complexo entrelaçamento entre eles tornou as análises difíceis de interpretar (BARBOSA-BREDA, João et al., 2019).

De fato, relatos conflitantes foram publicados sobre o significado da pressão arterial (PA) e suas variáveis (como pressão arterial média, PAM, ou pressão média de perfusão ocular, PPMO). Além disso, o valor da própria PPO tem sido questionada, pois ajuste para

PIO em modelos de regressão multivariável realmente levariam para uma estimativa do efeito da PA em vez de PPO no risco de glaucoma, uma vez que a PIO é mantida constante. Existem diferentes definições de hipertensão sistêmica, o que torna os grupos de pacientes diferentes, não podendo ser comparadas com precisão (BARBOSA-BREDA, João et al., 2019).

Recentemente, o ACC/ AHA (American College of Cardiol ogy/American Heart Association) publicou diretrizes recomendam como o objetivo geral do tratamento da hipertensão uma redução da PA para uma meta de 130 mmHg (sistólica) e 80 mmHg (diastólica). Os especialistas em glaucoma já aumentaram a conscientização sobre a potencial efeito prejudicial que isso poderia tem na PPO, pois pode ter efeitos deletérios na aceleração do glaucoma progressão em pacientes de risco (De Moraes e cols. 2018; BARBOSA-BREDA, João et al., 2019).

De acordo com a teoria vascular, danos localizados podem ocorrer quando a PPO fica fora dos limites da normalidade (Resch et al., 2011). Essa hipótese é apoiada por vários estudos, indicando que baixa PPO é fator de risco para a incidência, prevalência e progressão do glaucoma (Costa et al., 2009; Leske, 2009; Zheng et al., 2010; Resch et al., 2011). Existem evidências de que os pacientes com glaucoma apresentam autorregulação anormal, aumentando, por isso, o risco de períodos de isquemia (Resch et al., 2011). A PPO baixa pode levar à redução do FSO e, por sua vez, à isquemia e/ou hipóxia, mas a relação entre PPO e FSO é complexa (Schmidl et al., 2011).

A relação entre os níveis pressóricos sistêmicos e a patogênese do glaucoma tem sido extensivamente examinada, e a hipotensão noturna é conhecida por ser um importante fator de risco para o prognóstico e progressão das doenças do glaucoma.O mecanismo proposto implicado é a isquemia crônica. Quando os níveis de PA diminuem acentuadamente durante a noite, a perfusão sistêmica do olho é inadequada. A autorregulação da circulação ocular pode normalizar a perfusão, mas a autorregulação pode estar comprometida em indivíduos com glaucoma. Nesses indivíduos, a redução extrema da pressão de perfusão na cabeça do nervo óptico pode levar à isquemia (MELGAREJO, Jesús D. *et al.*, 2017).

Entretanto, vários estudos calcularam PPOM incorretamente, o que presumivelmente pode levar a uma subestimação de sua relação com o glaucoma. Considerando as fórmulas de pressão de perfusão – o que implica conhecimento pressões de entrada e saída, bem como a resistência dentro do sistema – um número de variáveis pode interferir nas leituras de FSO, entre as quais parâmetros da lamina crivosa (defeitos, curvatura, entre outros), pressão do fluido e diferença de pressão translaminar e pressão venosa retina central (CRV). A pressão da veia central retiniana (CRV) foi mostrado ser maior do que a PIO em um grande parte dos pacientes com glaucoma (Stodt meister 2015). Isso foi objetivamente medido, mas também pode ser sugerido por a ausência de pulsação da CRV fundoscopia. Isto leva a uma PPO menor do que o esperado, uma vez que as fórmulas atuais simplificam demais o complexo fisiologia assumindo que a PIO é um medida correta da pressão venosa

ocular em todos os pacientes. Vários estudos também mostram que devemos considerar duas pressões de perfusão ocular – coróide e retiniana – uma vez que a pressão na venosa da retina pode ser significativamente maior do que a PIO, especialmente em pacientes com glaucoma. Esta ganhando importancia o conhecimento confirma que a PPO é um sistema intrincado que não deve ser simplificado. Infelizmente, não há métodos fáceis de usar que possam medir com precisão a PPO em grandes estudos populacionais (BARBOSA-BREDA, João *et al*, 2019).

De acordo com a teoria da patogênese vascular do GPAA, pressão arterial sistêmica baixa, especialmente em face da PIO elevada, pode reduzir a PP na cabeça do nervo óptico (Memarzadeh et al., 2010; Grover; Budenz, 2011; Schmidl et al., 2011), causando lesão isquêmica das células gânglionares da retina (Memarzadeh et al., 2010). Como é bem conhecido, o glaucoma pode ocorrer em qualquer nível de PIO, além disso, a elevação da PIO é normalmente sustentada sem danos (Grover; Budenz, 2011). Por outro lado, em casos de pressão arterial sistêmica cronicamente elevada, o aumento da resistência periférica e a doença de pequenos vasos podem também reduzir a perfusão da cabeça do nervo óptico. Além disso, a PIO e a pressão arterial sistêmica são positivamente correlacionadas, resultando em dificuldade adicional na interpretação dos dados existentes e melhor compreensao da relação entre GPAA e PAS (Memarzadeh et al., 2010).

A PIO aumenta na sístole e diminui na diástole, e essa diferença é a APO (Kaufmann et al., 2006; Choi et al., 2012). O bolus de sangue que entra na vasculatura coroidal, durante as fases sistólica e diastólica, transmite pressão para o segmento anterior do olho, afetando a APO (Choi et al., 2012). A APO fornece informações sobre o FSO e pode refletir indiretamente na perfusão da coroide.

Outra consideração diz respeito à grande variação na pressão arterial sistêmica e PIO, tanto como flutuar ao longo do tempo, de acordo com as influências internas e externas. Além disso, o nível de pressão arterial sistêmica e PIO podem variar entre populações. Além disso, pacientes com PIO elevada teriam risco aumentado para o desenvolvimento de HAS (Xu et al., 2009).

A rigidez ocular é um parâmetro biomecânico do olho que expressa a elasticidade do globo ocular. Depende, principalmente, das propriedades da córnea, da esclerótica e de outros componentes da camada externa do olho. A rigidez ocular é inversamente proporcional ao volume. Em olhos míopes é diminuída, enquanto nos hipermetropes, é aumentada. Por outro lado, ela é diretamente proporcional à PIO (Ebneter et al., 2009). Há também evidências de complacência escleral nos estágios iniciais de glaucoma e tem sido proposto que a rigidez de esclerótica pode, ainda, ser protetora contra o dano glaucomatoso (Vulsteke et al., 2008; Resch et al., 2011; Dastiridou et al., 2013). Assim, a relação entre o volume e as alterações de pressão é dependente das propriedades elásticas das camadas do olho, tal como descrito pelo coeficiente de rigidez ocular (Berisha et al., 2010).

FISIOPATOLOGIA

A neuropatia óptica glaucomatosa é a mais frequente afecção do nervo óptico (Grover; Budenz, 2011; Schmidl et al., 2011), e a segunda causa de cegueira no mundo (Pascolini et al., 2011; Furtado et al., 2012), sendo a maior causa de cegueira irreversível. No entanto, nos países mais desenvolvidos, onde a expectativa de vida é maior e o diagnóstico de glaucoma mais precoce, é considerada a quarta causa de deficiência visual (Bourne et al., 2014). No Brasil, em estudo realizado para analisar o perfil da demanda em serviços de Oftalmologia secundários e terciários, observou-se que o glaucoma é mais frequente do que as doenças da retina. No entanto, é menos prevalente como causa de baixa visão e cegueira (Rodrigues, Kara-José, 2012). Essa mudança no perfil das perdas visuais pode ser atribuída, à provisão de drogas, ao constante progresso da glaucomatologia e à identificação de maior número de fatores de risco para o desenvolvimento ou para a progressão do glaucoma. Pelo exposto, é importante o estudo de todos os parâmetros relacionados ao aparecimento e à progressão da doença, entre eles o fluxo sanguíneo na cabeça do nervo óptico.

O 3º Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (Paranhos et al, 2009), com base em extensa revisão de artigos, predominantemente com níveis de evidência 1 e 2, apontou a diminuição da PPO como fator de risco importante para o desenvolvimento e a progressão do GPAA.

O 4º Consenso Brasileiro de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto (Giampani Jr, 2022) corroborou esses achados afirmando que o risco de GPAA aumenta 2 a 6 vezes para níveis baixos de PPOD, de acordo com os estudos Baltimore Eye study, Egna-neumarkt study, Los Angeles Latino Eye Study, Proyeto VER, Singapore Malay Eye study e Rotterdam Eye Study.

De acordo com o 4º Consenso de GPAA (Giampani Jr, 2022) um terço da população brasileira tem HAS e glaucoma. Os cardiologistas preconizam baixos níveis de PA para minimizar risco de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, o que pode acelarar a deficiência visual por glaucoma em pacientes de alto risco devido à baixa PAD.

Os resultados da metanálise determinaram que a associação entre a HAS e o glaucoma é, em geral, debil e heterogênea. Vários estudos documentam uma associação positiva da PIO e da pressão arterial sistólica e diastólica. Por outro lado, a hipotensão arterial também pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma por um comprometimento da circulação (ANTÓN-LÓPEZ, A. *et al*, 2017).

De particular importância para o risco de glaucoma é a alta prevalência e às baixas taxas de tratamento e controle da hipertensão (MELGAREJO, Jesús D. *et al*, 2018).

Foram desenvolvidos estudos em pacientes com hipertensão arterial, com e sem glaucoma (Tavares-Gradvohl, 2012), pacientes com glaucoma e indivíduos normais (Tavares-Gradvohl et al., 2012, 2014). Encontrou-se APO diminuída em pacientes com

HAS; que a APO está inversamente relacionada à RE e que os fatores mecânicos atribuídos à córnea e à esclera podem interferir na PIO e na PPO. Esses achados, somados às evidências de que a APO reduzida pode acelerar o dano glaucomatoso em pacientes com GPAA e que esse parâmetro deve ser utilizado no seu seguimento (Kynigopoulos et al., 2011), motivaram a realização do presente estudo.

De acordo com o grupo de pesquisa de Lauretti Filho (Lauretti Filho, 1972), não se deve investigar os dois olhos do mesmo paciente, para se evitarem vieses causados pela reação oftalmotônica consensual ou a "duplicação" de resultados.

A relação entre pressão arterial e GPAA permanece mal compreendida. O GPAA já demonstraram associações com baixa pressão de perfusão ocular diurna e baixa pressão arterial sistólica (PAS). Além disso, hipertensão sistêmica e quedas noturnas na PAS têm associada à progressão do campo visual. O efeito desses parâmetros vasculares é pensado para ser mediado influenciando o fluxo sanguíneo ocular; no entanto, os mecanismos que contribuem para possíveis danos glaucomatosos não são bem definido. Evidências que apóiam uma associação entre pressão arterial e GPAA é em grande parte derivado de estudos transversais, embora a maioria não tenha mostrado uma relação significativa (MACRI, Carmelo *et al*, 2022).

Numerosos estudos epidemiológicos relataram uma associação positiva entre pressão arterial (PA) e PIO. Um mecanismo proposto para tal relação é um efeito via sistema nervoso autônomo que leva à produção excessiva de humor aquoso e à diminuição do fluxo aquoso. No entanto, a relação entre PA e PIO inferida a partir de estudos observacionais transversais e longitudinais (ou seja, estudos sem intervenção) pode ser influenciada pela presença de fatores de confusão medidos de forma imprecisa ou não medidos, o que torna incerto se a relação é realmente causal (PLOTNIKOV, Denis *et al*, 2022). Comparar resultados entre estudos é complicado por suas diferentes abordagens para representar a pressão arterial, definições inconsistentes de pressão arterial alta e baixa, gama de parâmetros de pressão arterial incluídos e limites usados para separar as categorias. A PP é muitas vezes não examinada, apesar de uma relação clara com doença cardiovascular e mortalidade. Onde a PAM foi incluída, fórmulas variáveis foram usadas (MACRI, Carmelo *et al*, 2019).

Um estudo na Dinamarca com seguimento de 16 anos, com total de 700 mil pacientes tratados com anti-hipertensivos de um total de 7.585.176 indivíduos. No grupo de indivíduos tratados com medicação anti-hipertensiva, 5,8% iniciou o tratamento com medicamentos para o glaucoma durante todo o período de estudos. Em comparação, 1,3% dos pacientes sem hipertensão foram prescritos com medicação para glaucoma dentro do período. Além disso, 32,1% dos pacientes com glaucoma eram prescrito com medicação anti-hipertensiva no período (HORWITZ, Anna *et al*, 2017).

A taxa de glaucoma é de 0,81 casos por 100 pessoas/ano conjunto de indivíduos tratados com anti-hipertensivos, que é substancialmente maior do que a taxa

correspondente de 0,19 casos por 100 pessoas/ano no conjunto de indivíduos que não foram tratados com drogas anti-hipertensivas. Esses achados indicam uma associação entre hipertensão e glaucoma e, em particular, uma super-representação de glaucoma em indivíduos com hipertensão. No entanto, uma associação comum com a idade ou outros fatores de confusão Pode simplesmente causar essa associação. Estabelece que os pacientes tratados com drogas anti-hipertensivas tiveram um risco significativamente maior de glaucoma em comparação com indivíduos que nunca receberam prescrição de drogas anti-hipertensivas. O tratamento com anti-hipertensivos ainda está associado a um risco aumentado de glaucoma, considerando a idade (como efeitos fixos da faixa etária de 5 anos) além do sexo. Em outras palavras, o tratamento anti-hipertensivo reduz o risco de desenvolver glaucoma em cerca de 43% da tendência pré-tratamento.Indivíduos tratados com maior número de diferentes drogas anti-hipertensivas obtém uma maior grau de proteção ((HORWITZ, Anna *et al*, 2018).

Em pesquisa realizada com 306 olhos de 306 pacientes (Tavares-Gradvohl, 2015), introduziu-se a medida da pressão arterial sistêmica, porque além da necessidade de se conhecer este parâmetro para o cálculo da PPO, resultados de investigações mostrou relação positiva e estatisticamente significativa entre a pressão arterial sistêmica e a PIO, sendo mais forte a relação com a PAS do que com a PAD. Mas ainda há controvérsias, pois estudos epidemiológicos de prevalência mostraram resultados mistos.

Deb. *et al* descobreiu que a associação entre HAS e glaucoma foi mais forte naqueles com hipertensão mal controlada (prevalência de GPAA 5,4%) em comparação com aqueles com PA normal. 14 Descobriu também que indivíduos em uso de medicamentos anti-hipertensivos tinham probabilidade duas a três vezes maior de ter glaucoma ou suspeita de glaucoma. Uma razão potencial pode estar relacionada à dosagem de medicamentos anti-hipertensivos ao deitar, que causa uma queda na PA noturna e subsequente redução na perfusão da cabeça do nervo optico. Pache e Flammer relataram hipotensão e, em particular, uma queda noturna na PA como um importante fator de risco para GPAA (DEB, Amit K. *et al*, 2014).

Os investigadores do estudo oftalmológico de Thessaloniki relataram que a PAD inferior a 90 mm Hg resultante do tratamento anti-hipertensivo estava associada com escavação aumentada e área de borda diminuída do disco óptico, um achado confirmado por outros. Ao contrário disso, Tokunaga *et al* . estudaram a associação entre a progressão do campo visual e a queda noturna da PA em pacientes com glaucoma de pressão normal (GPN) e pacientes com GPAA (queda de 10–20%) e *dippers* profundos (>20% de queda na PA). A progressão do campo visual foi evidente tanto no grupo *dipper* quanto no grupo não *dipper*, sugerindo assim uma desregulação vascular subjacente, e não apenas hipotensão noturna, como um fator contributivo para o dano glaucomatoso. Outra possível explicação para a associação observada entre medicamentos anti-hipertensivos e GPAA em nosso estudo é que os indivíduos em uso de medicamentos anti-hipertensivos provavelmente têm

doença mais grave e, portanto, maior interrupção dos mecanismos auto-reguladores do fluxo sanguíneo na cabeça do nervo. A PA cronicamente elevada resulta em arteriosclerose, alterações no tamanho das arteríolas pré-capilares e queda capilar, levando ao aumento da resistência ao fluxo sanguíneo e, portanto, redução da perfusão (DEB, Amit K. *et al*, 2014).

Nosso estudo de *Deb et al* a média da PIO no grupo de hipertensos foi significativamente maior do que nos não hipertensos. A PIO também apresentou correlação positiva com a PAM. O Baltimore Eye Survey identificou PIO alta e hipertensão sistêmica como fatores de risco potenciais no desenvolvimento de dano glaucomatoso do nervo óptico. pressão sistólica, semelhante aos nossos resultados, e 0,35–0,52 mm Hg para cada incremento de 10 mm Hg na PAD. A magnitude do efeito da PAD na PIO foi ligeiramente maior em nosso estudo com quase 1 mm Hg de aumento a cada 10 mm Hg de aumento na PAD(DEB, Amit K. *et al*, 2014).

Além de não existirem evidências suficientes sobre a relação PIO-glaucoma e pressão arterial sistêmica-PIO, a interrelação pressão arterial sistêmica-PIO-glaucoma é ainda mais complexa. Além disso, deve-se considerar o papel da idade nessa interrelação. No *Baltimore Eye Study*, a associação da pressão arterial sistêmica e GPAA dependia de idade, pois esta seria um fator relacionado à duração da hipertensão e os mecanismos autorregulativos poderiam ser comprometidos após anos de exposição à hipertensão e, portanto, predispor ao GPAA. Neste estudo, a idade mostrou correlação estatística apenas com a PAD (**ρ**= -0,164; p=0,045).

Em estudo de caso-controle observacional, prospectivo no setor de emergencia no, prospectivo, de um hospital universitário terciário na Turquia com 214 pacientes: 158 hipertensos e 56 normotensos como grupos de estudo e controle, respectivamente. A PIO de cada olho em ambos os grupos foi medida uma vez com um tonômetro sem contato na chegada a emergencia e uma hora após a redução da PA ao normal procurando analisar a relação da redução da PIO com a diminuição da PA. As médias de PAS e PAD no grupo de estudo foram 194,84 ± 14,20 mmHg e 101,18 ± 15,91 mmHg, respectivamente. As médias de PAS e PAD no grupo controle foram 120,98 ± 9,42 mmHg e 77,82 ± 7,68 mmHg, respectivamente. No grupo de estudo, a PIO média medida na apresentação enquanto os pacientes eram hipertensos foi de 15,29 ± 4,05 mmHg no olho direito e 15,11 ± 3,78 mmHg no olho esquerdo. No grupo controle, a PIO média medida foi de 13,54 ± 3,51 mmHg no olho direito e 13,20 ± 3,33 mmHg no olho esquerdo. Uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada entre os dois grupos quando a PIO medida na admissão foi comparada (*P* <0,001) (TIAMBENG, Canan *et al*, 2022).

Depois que os pacientes foram tratados com medicamentos anti-hipertensivos a PIO média medida diminui de 1,50 mmHg no olho direito (*P* < 0,001) e uma diminuição de 1,59 mmHg no olho esquerdo (*P* <0,001). Os pacientes do grupo de estudo apresentaram uma PIO significativamente maior em comparação com os pacientes do grupo normotenso. Os pacientes do grupo de estudo apresentaram redução significativa da PIO após a redução

da PA. Isso pode indicar que a hipertensão descontrolada representa um risco de aumento prolongado da PIO. A PIO mais elevada prolongada pode ser considerada um fator de risco para o glaucoma (TIAMBENG, Canan *et al*, 2022).

Grandes estudos epidemiológicos mostram que a PA se correlaciona positivamente com a PIO. O estudo Beaver Dam Eye relatou um aumento de 0,21 mmHg na PIO para cada aumento de 10 mmHg na PAS. Correlação semelhante foi demonstrada pelo estudo de Egna-Neumarkt — alteração de 0,24 mmHg na PIO por aumento de 10 mmHg na PAS. O Blue Mountains Eye Study sugeriu que a própria hipertensão pode ser um fator de risco para o glaucoma, independentemente da correlação entre PA e PIO. Além disso, dados do British General Practitioner Research Database e estudos de Horwitz et al. sugerem que os pacientes com glaucoma são mais frequentemente diagnosticados com hipertensão do que a população em geral (SKRZYPECKI, Janusz et al, 2019). Uma meta-análise recente de estudos observacionais relatou uma estimativa agrupada da associação entre PAS e PIO de +0,26 mm Hg (95% CI, 0,23–0,28) por aumento de 10 mm Hg na PAS (PLOTNIKOV, Denis *et al*, 2022).

A monitorização ambulatorial da PA (MAPA) de 24 horas fornece informações sobre as alterações da PA durante o dia e a noite, bem como os níveis médios da PA. Estudos utilizando MAPA sugerem que a hipotensão noturna é importante para a progressão do glaucoma; não está claro, no entanto, qual parâmetro de PA noturna (PA noturna média baixa versus estado de mergulho extremo) é o fator de risco mais relevante (MELGAREJO, Jesús D. *et al,* 2019).

Em publicação de De Moraes no estudo populacional em Maracaibo, cidade espanhola, os níveis de PA sistólica no consultório foram significativamente maiores em participantes com glaucoma do que em indivíduos com olhos saudáveis. Em contraste, os níveis de PA sistólica com base na MAPA de 24 horas não diferiram entre individuos com glaucoma e individuos saudáveis, mas os níveis de PA diastólica, especialmente PA diastólica noturna, foram significativamente menores em indivíduos com glaucoma quando comparados com os níveis de PAD naqueles saudáveis (MELGAREJO, Jesús D. *et al,* 2019).

Uma visão mais detalhada sobre a relação entre glaucoma e baixa pressão arterial foi fornecida juntamente com a introdução de uma medição ambulatorial da pressão arterial (MAPA) de 24 horas. Foi demonstrado que uma diminuição noturna da pressão arterial média de pelo menos 10 mmHg foi um preditor de progressão do glaucoma. Esses achados também foram apoiados por uma meta-análise recente que mostrou que um padrão de mergulho, definido como uma queda noturna de PA de mais de 10%, se correlaciona com a progressão do glaucoma (SKRZYPECKI, Janusz *et al*, 2019).

Quando as proporções de *dippers* foram comparadas entre indivíduos com olhos com glaucoma versus olhos saudáveis, tanto a PAS como a PAD apresentaram diminuição extremo em olhos com glaucoma. Maracaibo Aging Study (2019), sugerem que não é a

hipotensão fisiológica noturna que desencadeia danos ao nervo óptico, mas sim o padrão não fisiológico de mergulho excessivo de mais de 20% (MELGAREJO, Jesús D. *et al,* 2019).

Achados semelhantes foram apresentados por Pillunat et al., que sugeriram que pacientes normotensos (mas não hipertensos) com um padrão over-dipping de PA têm um risco aumentado de progressão do glaucoma (MELGAREJO, Jesús D. *et al,* 2019).

Considerando os mecanismos de autorregulação vascular, pode ser intrigante esperar que mesmo uma queda fisiológica da PA leve à isquemia do nervo óptico. No entanto, esta cadeia de eventos reflete uma regulação vascular prejudicada em pacientes com glaucoma. Em condições fisiológicas, em resposta a uma queda da PA, as artérias musculares se dilatam e fornecem um suprimento nutricional suficiente aos órgãos-alvo. No entanto, no cenário de aumento do tônus vascular basal, conforme relatado no glaucoma, a autorregulação pode ser ineficaz (MELGAREJO, Jesús D. *et al,* 2019).

Um fator de confusão potencial é a idade, que tem uma associação positiva com a PAS. Mesmo que um estudo observacional ajuste estatisticamente para a idade, não é possível levar em consideração todos os fatores de risco relacionados à idade, como o suposto papel da inflamação no desenvolvimento do glaucoma. Recentemente, o comprometimento relacionado à idade da barreira cérebro-retina foi identificado em modelos animais que podem levar a uma resposta inflamatória seguida por respostas pró-apoptóticas nas células ganglionares da retina. O aumento da PIO pode causar danos irreversíveis às células ganglionares da retina; portanto, a identificação de fatores de risco fisiológicos que elevam a PIO é altamente relevante para a prevenção e tratamento de doenças. Realizamos uma série de análises de randomização mendeliana para avaliar a causalidade da relação entre PA e PIO e entre PA e GPAA Em resumo, embora nossa análise primária não suporte a hipótese de que a PAS tem um efeito causal na PIO, algumas de nossas análises de sensibilidade foram consistentes com a PAS tendo um efeito causal na PIO de magnitude suficiente para explicar totalmente a associação observacional (PLOTNIKOV, Denis et al, 2022).

Além do aumento da PIO e do aumento do risco de GPAA estarem associados à PAS elevada, também foi sugerido que o risco de GPAA é maior em indivíduos com PAS baixa. A “teoria mecânica” do glaucoma concentra-se em uma ligação mecanicista entre o aumento da PIO e o dano às células ganglionares da retina. Por outro lado, a “teoria vascular” do glaucoma enfatiza o papel da pressão de perfusão ocular em relação à neuropatia óptica glaucomatosa, via suprimento sanguíneo insuficiente da cabeça do nervo óptico, independentemente de ser causado por desregulação vascular ou aumento da PIO. Na prática clínica, acredita-se comumente que a redução da PA (por exemplo, como consequência da prescrição de agentes anti-hipertensivos) aumenta o risco de glaucoma. Essa crença é corroborada pelos achados do Thessaloniki Eye Study, em que a medicação anti-hipertensiva foi associada ao aumento da escavação e diminuição da área da borda

do disco óptico. Curiosamente, Melgarejo et al. relataram que uma queda noturna de 20% na PAS foi associada a um risco 19 vezes maior de dano glaucomatoso. Além disso, no Los Angeles Latino Eye Study, houve uma relação em forma de U entre a PAD e a prevalência de glaucoma, sugerindo que tanto a PA extremamente alta quanto a extremamente baixa estavam associadas a um risco aumentado de glaucoma (PLOTNIKOV, Denis et al, 2022).

Conclusões conflitantes também vêm de estudos focados em uma ligação entre o glaucoma e o tratamento anti-hipertensivo sistêmico. O Thessaloniki Eye Study mostrou que o tratamento com medicamentos anti-hipertensivos, ajustados para um nível de pressão arterial, está associado a uma progressão mais pronunciada do glaucoma. Em contraste, Horwitz et al. prova que, embora a hipertensão sistêmica esteja associada a um aumento da prevalência de glaucoma, o início da neuropatia do nervo óptico é retardado pela ingestão de medicamentos anti-hipertensivos (SKRZYPECKI, Janusz *et al*, 2019).

O estudo UK Biobank é um estudo de coorte prospectivo incluindo mais de 500.000 participantes de 40 a 69 anos de idade, no Reino Unido, com e sem hipertensão arterial. No geral, PAS, PP e MAP foram associados com maiores taxas de incidente GPAA. Em análises univariadas, houve um risco aumentado estatisticamente significativo de incidente de GPAA para PAS > 130 mmHg em comparação com uma PAS de 120 a 130 mmHg. Esse achado permaneceu estatisticamente significativo nas análises multivariadas para PAS de 130 para 150 mmHg e foi estatisticamente significante para tendência linear em todas as categorias após ajuste para idade, sexo, etnia, IMC, educação, índice de privação de Townsend, tabagismo status, status de álcool, diabetes e cirurgia de catarata anterior. Comparado com uma PAM de 90 a 100 mmHg, PAM inferior (<90 mmHg) foi associado a um risco reduzido de GPAA (MACRI, Carmelo *et al*, 2022).

Considerando que a PAM entre 100 e 120 mmHg foi associada a um maior risco de incidente de GPAA em análises univariadas, mas essas associações não foram mais estatisticamente significativas em análises multivariadas, uma vez ajustadas para confundidores. Em comparação com PAS de 120 mmHg, PAS < 120 mmHg mostraram uma diferença estatisticamente significativa diminuição do risco de incidente de GPAA, enquanto PAS >120 mmHg foi associado a um risco aumentado estatisticamente significativo de GPAA até uma PAS de aproximadamente 185 mmHg, após o que não houve associação. Comparado a uma PAD de 80 mmHg, uma PAD menor entre 55 e 70 mmHg foi associado a uma pequena diferença estatisticamente significativa aumento do risco de GPAA incidente, mas foi estatisticamente não significativo para todas as outras faixas. Um PP entre 50 e 100 mmHg foi associado com uma significância estatística aumento do risco de glaucoma incidente em comparação com um PP de 40 mmHg, mas nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrados para o MAPA. Os achados acima não foram muito alterados depois de excluir os participantes que tomaram anti-hipertensivos. PAS e PP mais altas foram associado a um risco aumentado de incidente GPAA. No contraste, nenhuma associação estatisticamente significativa foi encontrada com PAD ou PAM. Em

análises multivariáveis, PAS de 130 a 150 mmHg (vs. normal 120–130 mmHg) e PP superior a 70 mmHg (vs. normal 40–50 mmHg) foi associado a um risco maior maior de glaucoma. Além disso, realizamos dois tipos diferentes de modelagem da pressão arterial, com análises secundárias dos parâmetros de pressão como variáveis contínuas, confirmando que PAS e PP mais elevados mostraram um aumento estatisticamente significativo risco de incidente PGPAA. Essas descobertas sugerem que, entre os vários índices de pressão arterial, PAS e PP podem mais impactar fortemente o risco de glaucoma em comparação com PAD e PAM. Hipertensão sistólica pode, portanto, representar um potencial fator de risco modificável para o GPAA, embora mais estudos são necessários para caracterizar melhor essa relação. A medicação anti-hipertensiva utilizada pelos pacientes incluíram inibidores da enzima conversora de angiotensina,bloqueadores dos receptores da angiotensina, bloqueadores dos canais de cálcio,e diuréticos tiazídicos e diuréticos poupadores de potássio) (MACRI, Carmelo *et al*, 2022).

O presente estudo publicado em 2022 de *Plotnikov et al* buscou avaliar a causalidade da relação entre PA e PIO, utilizando a técnica de randomização mendeliana (RM). RM é um método para determinar a inferência causal que aproveita informações de variantes genéticas dentro de uma estrutura de variáveis instrumentais. Variantes genéticas associadas ao fator de risco de interesse são usadas para estimar o efeito do fator de risco no resultado que é livre de viés devido à causalidade reversa e – sob um conjunto específico de suposições – livre de viés devido a fatores de confusão não medidos. A investigação da linearidade da relação causal entre a PA e a PIO não apoiou a hipótese de que a relação é não linear. Uma limitação adicional a ser reconhecida é que os betabloqueadores sistêmicos, frequentemente prescritos em pacientes com hipertensão, podem exercer um efeito redutor da PIO independente de seu efeito na PA. Embora tenhamos contabilizado o efeito dos medicamentos anti-hipertensivos na PA (adicionando 15 mm Hg aos valores medidos da PAS em participantes que tomavam medicamentos anti-hipertensivos), não levamos em conta qualquer potencial redução direta da PIO. Até o momento, não há consenso sobre até que ponto os betabloqueadores sistêmicos reduzem a PIO diretamente versus indiretamente por meio de seu efeito na PA, nem sobre até que ponto essas respostas são sustentadas durante terapia anti-hipertensiva prolongada (PLOTNIKOV, Denis et al, 2022).

A patogênese do GPAA não é clara, mas evidências recentes concentram-se nos fatores de risco que afetam a pressão de perfusão ocular, sendo a hipotensão noturna o fator de risco vascular sistêmico mais importante. A hipótese mais plausível é que a baixa pressão arterial média (PAM) leva à redução da pressão de perfusão ocular, promovendo a perda da morte das células ganglionares da retina por isquemia da cabeça do nervo óptico. Entretanto, além do nível da PAM, flutuações na PAM de 24 horas também podem desestabilizar a pressão de perfusão ocular devido a quedas repetitivas e extremas da PAM ao longo de 24 horas. Aproximadamente 60-80% dessas quedas extremas na PAM

ocorrem durante o dia em indivíduos normotensos e hipertensos, indicando que a PAM baixa não se limita apenas à hipotensão noturna (MELGAREJO, Jesus D. et al, 2022).

Aproximadamente 60-80% dessas quedas extremas na PAM ocorrem durante o dia em indivíduos normotensos e hipertensos, indicando que a PAM baixa não se limita apenas à hipotensão noturna. Isso é crítico, pois a pressão de perfusão nos olhos é cerca de 2/3 menor do que no nível braquial nas posições em pé ou sentada - as posturas frequentemente diurnas. Em condições fisiológicas normais, os olhos têm a capacidade de manter o fluxo sanguíneo apesar das mudanças na pressão de perfusão por mecanismos autorregulatórios. No entanto, olhos com glaucoma apresentam autorregulação irregular. Portanto, uma pressão de perfusão fisiologicamente mais baixa associada a quedas diurnas extremas no PAM resultaria em olhos glaucomatosos experimentando um estado de hipoperfusão mais intenso no nervo óptico, resultando na progressão da doença. Em uma análise categórica da relação noite/dia, não observamos uma associação significativa de *dipper* extremo com dano de glaucoma. Apenas a duração das quedas noturnas e das quedas menos o nível da PAM noturna foram significativamente associadas a mudanças no desvio médio. As outras medidas de queda noturno não foram estatisticamente relacionadas ao dano do glaucoma (MELGAREJO, Jesus D. et al, 2022).

A progressão do dano do glaucoma piorou nas categorias de nível PAM e relação noite-dia, mas não piorou nas categorias de variabilidade ou quedas O ajuste pelo nível diurno da PAM não modificou os achados mencionados. O dano estrutural do glaucoma foi associado apenas com baixo PAM noturno, portanto, quanto mais baixos medidas de mergulho combinados com baixo nível de PAM noturno, foi associado a pior dano de glaucoma (MELGAREJO, Jesus D. et al, 2022).

Os resultados do estudo de *Melgarejo et al* indicam que o perfil diurno de quedas esporádicas no PAM durante o dia devido à alta variabilidade do PAM está relacionado à progressão do dano do glaucoma e não ao nível absoluto do PAM diurno. Pelo contrário, baixo nível de PAM noturno – em vez de variabilidade – foi associado a dano glaucomatoso funcional e estrutural. A progressão do dano glaucomatoso funcional piorava se a hipotensão noturna fosse acompanhada por alta variabilidade ou quedas extremas na PAM diurna. Além da hipotensão noturna, a hipotensão no consultório também está associada ao GPAA e a progressao deste. Sugerindo que, além da hipotensão noturna, o perfil diurno da pressão arterial fornece informações preditivas adicionais para avaliar o risco de progressão do glaucoma (MELGAREJO, Jesus D. et al, 2022).

No entanto, juntamente com quedas diurnas extremas da PAM, a pressão de perfusão pode cair esporadicamente abaixo do limite inferior, onde a autorregulação é prejudicada, levando à isquemia na cabeça do nervo óptico. Essa hipótese pode apoiar nossos achados de que a variabilidade PAM diurna, mas não noturna, e quedas repetitivas estão relacionadas à progressão do dano do glaucoma. Uma pressão de perfusão mais baixa devido a alterações posturais associadas a quedas diurnas extremas na PAM é outro

aspecto clínico a ser considerado na avaliação do risco de glaucoma. É plausível que a hipotensão noturna ocorra com pressão intraocular noturna elevada. Isso está de acordo com estudos anteriores que mostram que a pressão intraocular é maior durante a noite devido a mudanças posturais durante a noite ou picos matinais devido aos níveis elevados de cortisol. Uma pressão de perfusão ocular reduzida persistente pode potencialmente levar a isquemia prolongada na cabeça do nervo óptico durante a noite (MELGAREJO, Jesus D. et al, 2022).

O estudo Maracaibo (2017) sugere que a queda extrema na PA, definida por uma diminuição > 20% dos níveis de PA noturna em comparação com os níveis de PA diurnos, em vez da hipotensão noturna *per se* , aumenta o risco de glaucoma. Indivíduos com níveis baixos de PA noturna não apresentaram risco elevado. O referido estudo demonstrou que, após o ajuste para fatores de confusão, os níveis de PA sistólica e PA diastólica, calculados para intervalos de 24 horas, diurnos e noturnos, não foram fatores de risco significativos para a presença de glaucoma, enquanto os estados sistólico e diastólico de *dipper* extremo foram associados com aumento do risco. Aproximadamente 15% a 25% dos indivíduos com idade ≥40 anos apresentam um padrão *dipper* extremo, que tem sido associado ao aumento da duração dos episódios isquêmicos cardíacos, declínio cognitivo e infarto cerebral silencioso. Além disso, o estado de *dipper* extremo está associado à progressão do glaucoma e ao reisco maior de desenvolver a doença (MELGAREJO, Jesús D. *et al*, 2019).

A principal limitação do estudo de Maracaibo é o pequeno tamanho da amostra impede a comparação do status *dipper* extremo como um fator de risco para dano glaucomatoso em indivíduos com PA noturna normal versus média baixa, e de comparar o risco de indivíduos exibindo *non-dipper*. Além disso, as análises combinadas de glaucoma e suspeita de glaucoma podem dificultar associações específicas relacionadas ao glaucoma. No entanto, há uma sobreposição suficiente entre suspeita de glaucoma e glaucoma inicial para sugerir que seus elementos compartilhados são substanciais e vale a pena detectar. Outro aspecto que precisa ser esclarecido é se os fatores de risco para o estado de *dipper* extremo, como atividade física, quantidade e qualidade do sono e o tempo de uso de medicamentos anti-hipertensivos estão mais intimamente associados à neuropatia optica glaucomatosa do que ao status de dipper extremo. Por fim, embora a medida da PA convencional foi na posição sentada, não fomos capazes de controlar as mudanças posicionais durante as gravações do MAPA. Esta nota é relevante porque as mudanças posicionais estão ligadas a mudanças nos níveis de PA (MELGAREJO, Jesús D. *et al*, 2019).

Uma variedade de técnicas tem sido utilizada para medir o FSO, mas todas as modalidades descritas na literatura têm limitações. Os pesquisadores têm tentado usar a angiofluoresceinografia, as técnicas de microesferas, o laser Doppler velocimetria, a dopplerfluxometria a laser, ou o Doppler colorido; mas a dificuldade para a maioria dessas

técnicas envolve a incapacidade de se definir normal *versus* anormal, pois a maioria delas apresenta elevado grau de variabilidade. Além disso, não há consenso sobre qual técnica, amplamente aceita, deve ser usada para avaliar o FSO ou ainda a forma como deve ser interpretado. Por isso, atualmente, medições de FSO não são usados rotineiramente no diagnóstico clínico e tratamento de doentes com glaucoma (Grover; Budenz, 2011).

Com imagens de doppler colorido, as velocidades reduzidas do fluxo sanguíneo nos vasos retrobulbares foram mostradas em pacientes com GPAA e GPN em comparação com indivíduos de controle saudáveis Os resultados das medições de fluxometria por varredura a laser na escavação do disco e na borda neurorretiniana mostraram perfusão significativamente reduzida em pacientes com GPAA em comparação com indivíduos saudáveis, bem como indivíduos com hipertensão ocular. Além disso, os resultados obtidos com fluxometria sugeriram uma correlação de dano glaucomatoso com perfusão reduzida na cabeça do nervo optico (MURSCH-EDLMAYR, Anna-Sophie; BOLZ, Matthias; STROHMAIER, Clemens, 2021).

Muita atenção tem sido dada à tecnologia da angiografia por OCT. No entanto, deve-se notar que esta tecnologia não é capaz de medir fluxo ou perfusão, mas fornece informações sobre a densidade do vaso. Os resultados de um estudo longitudinal prospectivo sobre estrutura em vez de perfusão, comparando indivíduos saudáveis com pacientes com glaucoma pré-perimétrico e pacientes com glaucoma com defeitos de campo visual, indicaram que a densidade dos vasos maculares medida com angiografia por OCT diminuiu mais rapidamente do que a espessura das células ganglionares (MURSCH-EDLMAYR, Anna-Sophie; BOLZ, Matthias; STROHMAIER, Clemens, 2021).

A PIO elevada aumenta o risco de glaucoma por causar anormalidades da cabeça do nervo óptico, tanto por sua ação mecânica quanto pela sua influência no suprimento de sangue (Sehi et al., 2005; Vulsteke et al., 2008; Janulevičienė et al., 2008; Leske, 2009; Xu et al., 2009; Caprioli; Coleman, 2010; Zheng et al., 2010). As associações relatadas da neuropatia óptica glaucomatosa com HAS, hipotensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, enxaquecas, vasoespasmo e outros problemas circulatórios (Memarzadeh et al., 2010; Zheng et al., 2010) estão baseadas na teoria vascular. No entanto, o impacto da pressão arterial sistêmica alta ou baixa no desenvolvimento do GPAA ainda não está totalmente compreendido (Memarzadeh et al., 2010).

Em 2005, Martínez et al. publicaram resultados de um estudo longitudinal em que observaram 49 pacientes com GPAA durante 36 meses. No total, 23 olhos progrediram durante o período de estudo. Os autores identificaram o aumento da resistividade na artéria oftálmica e nas artérias ciliares posteriores curtas como fatores de risco para a progressão de defeitos de campo visual glaucomatosos. Em 2020, foi publicado um estudo longitudinal retrospectivo, que incluiu 350 olhos de 225 pacientes com GPAA. Os autores descobriram que idade avançada, alta frequência de pulso e se o quadrante danificado era superior ou temporal são fatores de risco para deterioração mais rápida dos parâmetros

de perfusão. Esse achado indica que em um subgrupo de pacientes com glaucoma, a perfusão reduzida de ONH faz parte da patogênese (MURSCH-EDLMAYR, Anna-Sophie; BOLZ, Matthias; STROHMAIER, Clemens, 2021).

A pressão arterial sistêmica pode afetar a perfusão da cabeça do nervo óptico por influenciar a PPO e também, em especial no tratamento da hipertensão de longa duração, ao modificar o diâmetro vascular (Ramdas et al., 2011). As tecnologias emergentes para medir a perfusão ocular (por exemplo, DPPOler OCT ou LSFG) in vivo têm o potencial de elucidar ainda mais o papel da perfusão ocular na fisiopatologia do glaucoma (MURSCH-EDLMAYR, Anna-Sophie; BOLZ, Matthias; STROHMAIER, Clemens, 2021).

É universalmente aceito que córneas mais finas estão associadas à progressão mais rápida da lesão glaucomatosa (Leske, 2009). Os achados do estudo de Tavares-Gradvohl (2015), corroboram essa teoria, pois o grupo de estudo apresentou córneas significativamente mais finas do que as dos controles (Tabela 1). Apesar de estarem em tratamento para as duas doenças, os pacientes com GPAA e HAS apresentaram PIO, PAS e PAM mais elevadas do que os do grupo controle, o que era esperado. No grupo com GPAA e HAS, encontrou-se correlação positiva entre as pressões oculares, avaliadas por diferentes tonômetros, entre si, e com a PAS.

	dAxial		**PAQ**	
	GPAA + HAS	**controle**	**GPAA + HAS**	**controle**
Média	23,40	23,31	529,97	554,33
DP	4,58	0,67	39,06	37,28
Mediana	23,12	23,17	532	554,00
Mínimo	10,00	0,60	446,00	437,00
Máximo	40,00	3,80	682,00	662,00
IC	23,40-23,13	23,31-23,12	523,99-535,94	548,07-560,59
p (bicaudal)	0,442		<0,001	

GPAA= Glaucoma primário de ângulo aberto; **dAxia**l**=** Diâmetro axial (mm); **PAQ=** Paquimetria (μ); **IC=** Intervalo de confiança; **DP=** Desvio padrão.

Tabela 1 - Valores referentes ao diâmetro axial e à paquimetria, nos 304 olhos estudados (Grupo GPAA + HAS: n=152 ollhos e Grupo Controle: n=152 olhos).

Vulsteke et al. (2008) investigaram a relação entre a APO e a PIO e encontraram correlação positiva de 0,576 (p<0,005). Foi observada, por outros autores APO significativamente menor nos olhos com glaucoma, em comparação com olhos com hipertensão ocular (HO) (que não apresentam defeitos no campo visual) (Denniston, Murray, 2014). Além disso, a redução da PIO por diferentes drogas em pacientes HO não diminuiu consistentemente a APO. Uma pequena APO, medida com o TCD, está correlacionada com moderada a grave perda de campo visual no glaucoma e pode ser fator de risco para

o desenvolvimento de defeitos do campo visual (Vulsteke et al., 2008). Ainda segundo Tavares-Gradvohl (2015), a correlação entre APO e PIO foi de 0,209 (p=0,10), no grupo com GPAA+HAS.

No *Los Angeles Latino Eye Study*, a PIO foi maior em pessoas com pressão arterial sistêmica mais elevada; e essa relação foi significativa tanto para a PAS quanto para a PAD (Memarzadeh et al., 2010). Na pesquisa de Tavares-Gradvohl (2015), a PIO foi relacionada com a PAS (r=0,456; p=0,000), mas não mostrou relação com idade e PAD.

O risco de desenvolvimento de lesão glaucomatosa mais do que triplica quando a PP diastólica é inferior a 55 mmHg (Erickson et al., 2010; Ramdas et al., 2011). No entanto, apenas 23% dos pacientes com glaucoma têm a PPO menor que 50 mmHg, o que indica que este é apenas um fator de risco (Erickson et al., 2010).

A relação entre PA, PIO e glaucoma é complexa, e danos glaucomatosos ocorrem em muitos pacientes cuja PIO permanece dentro da faixa normal. Clinicamente, a proporção de pacientes com GPAA com glaucoma de tensão normal foi de aproximadamente 32% no Beaver Dam Eye Study e de 39% no Rotterdam Study e no Egna-Neumarkt Study. No EPIC-Norfolk Eye Study, 76% dos pacientes recém-diagnosticados com GPAA apresentavam PIO dentro da faixa normal. No entanto, em um estudo recente, o risco relativo agrupado para GPAA foi estimado em 1,01 (95% CI, 1,00–1,03) para cada aumento de 10 mm Hg na PAS (PLOTNIKOV, Denis et al, 2022).

Estudo publicado por *Varadaraj et al* teve por objetivo determinar a magnitude da hipertensão descontrolada e do tabagismo entre os pacientes(independente de ter glauoma) que visitam clínica oftalmológica. Paciente com PAS ≥140 mmHg e/ou PAD ≥90 mmHg foram encaminhados para acompanhamento correspondendo a 29,5 % (VARADARAJ, Varshini *et al*, 2019).

Dados indicam que a rigidez ocular é dependente da pressão arterial sistêmica, um fato que também precisa ser considerado quando a associação entre a pressão arterial sistêmica e FSO é investigada. Por outro lado, a variação do volume da coroide (calculado com base na APO) é independente do dAxial. A razão para isso estaria na dependência do dAxial e da APO (Berisha et al., 2010).

Outra questão que deve ser considerada a fim de se determinar o papel da PPO no glaucoma é o efeito redutor do tratamento da pressão arterial sistêmica sobre a PPO. O mesmo nível de pressão arterial sistêmica pode ter significado diferente em doentes tratados para a HAS, em comparação aos não-hipertensos. Do mesmo modo, no *Rotterdam Eye Study*, a PPO baixa foi associada à prevalência aumentada de glaucoma apenas em indivíduos tratados para a HAS. O tipo e a duração do tratamento redutor da pressão arterial sistêmica também pode contribuir para o risco de glaucoma.

Por outro lado, flutuações na PIO podem depender de um fundo humoral comum de controle da PIO e da PA. Como a hipertensão induz a aterosclerose e prejudica a autorregulação vascular, alguns autores propõem que ela afeta negativamente o suprimento

sanguíneo para o nervo óptico. A última hipótese pode explicar as observações de uma maior prevalência de glaucoma em pacientes com hipertensão sistêmica, independentemente da relação entre PA e PIO (SKRZYPECKI, Janusz *et al*, 2019).

Curiosamente, algumas pesquisas contradizem estudos que afirmam efeitos nocivos da hipertensão no nervo óptico. Uma análise recente do Maracaibo Aging Study mostrou que pacientes com hipertensão têm um risco menor de desenvolver glaucoma. Além disso, existe a hipótese de que uma PA baixa pode acelerar a progressão da neuropatia do nervo óptico. De fato, o Baltimore Eye Survey revelou que a pressão arterial diastólica (PAD) baixa no consultório se correlaciona com a prevalência da neuropatia óptica (SKRZYPECKI, Janusz *et al*, 2019).

O primeiro estudo de base populacional, transversal, com mais de 7 mil participantes foi o European Prospective Investigation into Cancer–Norfolk Eye Study, o mesmo demonstrou e quantificou as diferenças clinicamente significativas na PIO entre os participantes que usam inibidores da enzima conversora da angiotensina, bloqueadores dos receptores da angiotensina, α-bloqueadores, β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, diuréticos, nitratos, estatinas, insulina, biguanidas, sulfoniluréias, aspirina e outros anti-inflamatórios não esteróides.. A PIO mais baixa observada em participantes usando estatinas ou aspirina foi explicada pelo uso concomitante de β-bloqueadores sistêmicos (KHAWAJA, Anthony P. et al, 2017).

Analisando os dados do Estudo de epidemiologia da doença ocular de Singapura, foi encontrado uma associação entre o uso de medicamentos anti-hipertensivos, estes incluem (1) os inibidores da ECA induzem hipotensão causando redução da perfusão ocular e (2) prevenção da clivagem da proteína amilóide-b leva a acúmulo tóxico dessa proteína, que ocorreu tambem em varios modelos de glaucoma. Essa correlação foi impulsionada por uma associação com inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e menos significativamente por diuréticos. Além disso, existe uma diferença estatisticamente significativa entre maiores números de medicamentos para PA e afinamento camada de fibras nervosas da retina. Esta efeito persistiu na regressão multivariada ao controlar tanto para a pressão intraocular quanto para a pressão arterial média (LOWRY, Eugene A.; SANDERS, David S., 2017).

Todas as drogas (exceto vasodilatadores) têm um efeito protetor. O efeito relativamente alto da enzima conversora de angiotensina é consistente com a literatura que encontra maior concentração em pacientes glaucomatosos e que os inibidores da enzima conversora de angiotensina reduzem a PIO e têm um efeito protetor contra o glaucoma Além disso, descobriu-se que baixas concentrações de angiotensina II podem causar distúrbios da retina. Estudos anteriores mostraram uma associação entre medicação anti-hipertensiva e glaucoma (mas a evidência ainda é escassa). mostramos que o início do tratamento com anti-hipertensivos adia o aparecimento do glaucoma, ou o tratamento com antiglaucomatoso, e leva a uma redução na tendência do glaucoma em cerca de 43%. Em

particular, se os pacientes que iniciam medicação anti-hipertensiva são mais propensos a ser examinado para glaucoma - por exemplo, se a detecção de hipertensão levam a uma frequência de exames médicos para retinopatia hipertensiva - tal efeito tenderia a aumentar a tendência de glaucoma após o início do tratamento anti-hipertensivo (HORWITZ, Anna *et al*, 2917).

Os Betabloqueadores são uma classe de medicamentos comumente usados por suas propriedades antiarrítmicas e anti-hipertensivas; os betabloqueadores seletivos para o receptor beta-1 são conhecidos como betabloqueadores cardiosseletivos, enquanto os betabloqueadores não seletivos que têm como alvo os receptores beta-1 e beta-2 são considerados como tendo maiores efeitos anti-hipertensivos. Uma série de casos seminal de Phillips et al. em 1967 foi o primeiro a relatar a redução da PIO com o uso de betabloqueadores sistêmicos. Muitos estudos mostraram que o uso de betabloqueadores sistêmicos está associado à redução da PIO, podendo estar associado a diminuição do risco de desenvolver glaucoma (WU, Annie *et al*, 2020).

Em um grande estudo de base populacional realizado no Reino Unido, os pacientes que receberam betabloqueadores orais apresentaram PIO mais baixa em 1 mmHg em comparação com aqueles que não usaram esses medicamentos após o controle de idade, sexo e índice de massa corporal. WU, Annie *et al*. (2020), KHAWAJA, Anthony P. *et al*. (2014) Yasukawaet *al* também relataram diminuição da PIO com uso de β-bloqueadores.

Há evidências na literatura de um efeito protetor do uso de β-bloqueadores orais no desenvolvimento de glaucoma. Em um estudo que examinou dados de um banco de dados de cuidados primários do Reino Unido, a prevalência do uso de β-bloqueadores orais nos 5 anos anteriores ao diagnóstico foi significativamente menor em pacientes com glaucoma em comparação com os controles. Houve também uma tendência para um risco reduzido de glaucoma incidente em participantes usando β-bloqueadores orais do Estudo de Rotterdam (KHAWAJA, Anthony P. *et al*, 2014).

Os pacientes que já tomam betabloqueadores orais podem não obter reduções tão significativas na PIO com a adição de um betabloqueador tópico. Além disso, os pacientes que tomam betabloqueadores orais e tópicos simultaneamente podem ter um risco aumentado de efeitos adversos do uso concomitante de ambos os medicamentos (WU, Annie *et al*,2020).

Os participantes que tomaram β-bloqueadores, nitratos, estatinas ou aspirina apresentaram menor PIO em média do que os participantes que não tomaram cada medicamento. Os participantes que usaram biguanidas ou sulfoniluréias tiveram uma PIO mais alta, em média, do que os participantes que não tomaram a medicação, embora não houvesse diferenças significativas após a correção para testes múltiplos (KHAWAJA, Anthony P. *et al*, 2014).

Dada a conhecida associação da PIO com a PA e a frequência cardíaca é interessante saber quanto da redução da PIO associada a um medicamento anti-hipertensivo é mediada

por meio de uma redução da PA ou da frequência cardíaca. Descobrimos que a redução da PIO associada ao uso de β-bloqueador ou nitrato sistêmico reduz em cerca de um terço após o ajuste para PA e frequência cardíaca. As associações significativas residuais sugerem mecanismos de redução da PIO de betabloqueadores e nitratos que são, em parte, independentes da PA ou da frequência cardíaca (KHAWAJA, Anthony P. *et al*, 2014).

Chong et al. investigaram a correlação entre diferentes tipos de medicamentos anti-hipertensivos e a espessura da camada de fibras nervosas da retina e da camada intraplexo de células ganglionares na população asiática e descobriram que os medicamentos anti-hipertensivos podem prejudicar a saúde das células ganglionares da retina. Além disso, evidências do banco de dados UK Clinical Practice Research Datalink também sustentam que pacientes com glaucoma recebendo terapia adjuvante com betabloqueador foram associados a mais consultas e hospitalizações subsequentes (LIU, Jingjing *et al*., 2022).

No entanto, Horwitz et al. investigaram 2.689.434 participantes com idade entre 40 e 95 anos residentes na Dinamarca e os resultados apoiaram o efeito dos medicamentos anti-hipertensivos na prevenção do aparecimento e desenvolvimento do glaucoma. Eles coletaram 12 classes de drogas anti-hipertensivas, incluindo bloqueadores de neurônios adrenérgicos, bloqueadores alfa-adrenoceptores, inibidores da enzima conversora de angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina-II, bloqueadores beta-adrenoceptores, bloqueadores dos canais de cálcio, anti-hipertensivos de ação central, diuréticos de alça, diuréticos poupadores de potássio (PSDs) e antagonistas da aldosterona, inibidores da renina, tiazidas e diuréticos relacionados e anti-hipertensivos (LIU, Jingjing *et al*., 2022).

Um grande estudo de coorte retrospectivo de Lin et al. descobriu que entre os pacientes com 40 anos ou mais com diabetes mellitus e sem registro preexistente de GPAA, aqueles prescritos com o quartil mais alto de cloridrato de metformina tiveram um risco de GPAA reduzido em 25% em comparação com aqueles que não tomaram metformina. Nesse estudo, foi visto que os pacientes que tomavam uma dose padrão de 2 g de metformina por dia durante 2 anos tivessem uma redução de 21% no risco de desenvolver GPAA. Os efeitos protetores da metformina podem resultar de seus efeitos benéficos no controle glicêmico e melhora da saúde vascular; no entanto, no estudo de Lin entre vários medicamentos hipoglicemiantes testados (metformina, sulfoniluréias, tiazolidinedionas, meglitinidas e insulina), a metformina foi o único agente que demonstrou um efeito protetor contra GPAA, sugerindo que o mecanismo que limita o risco de GPAA pode ir além de simplesmente melhorar controle glicêmico. Porém um estudo retrospectivo de Wang et al. examinar pacientes com GPAA preexistente falhou em demonstrar que o uso de metformina poderia reduzir o risco de progressão (WU, Annie et al, 2020).

As estatinas são uma classe de medicamentos usados para tratar a hiperlipidemia; eles funcionam inibindo competitivamente a HMG-CoA redutase, a enzima limitante da via biossintética do colesterol. À luz das evidências que mostram um efeito protetor

contra a doença cerebrovascular, o interesse em um papel neuroprotetor das estatinas no glaucoma tem crescido nos últimos anos. As estatinas têm sido associadas à diminuição do risco de desenvolvimento de GPAA, enquanto outros agentes redutores de colesterol não, sugerindo que propriedades exclusivas das estatinas (além da redução do colesterol) podem ser responsáveis por essa redução de risco. Um mecanismo proposto envolve a regulação positiva da sintase do óxido nítrico endotelial (eNOS); o subsequente aumento do óxido nítrico causa vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo da retina e da coroide, melhorando potencialmente a preservação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina. As estatinas podem conseguir isso através da inibição da atividade de Rho e Rho-quinase, o que consequentemente leva à regulação positiva da expressão de eNOS. Além disso, foi demonstrado que a inibição da Rho-quinase aumenta a facilidade de fluxo através da malha trabecular, resultando na redução da PIO, um conhecido fator e risco para glaucoma. Finalmente, as estatinas podem exercer um efeito neuroprotetor diminuindo a citotoxicidade mediada pelo glutamato e protegendo contra a apoptose no sistema nervoso central (WU, Annie et al, 2020).

Grande análise de coorte retrospectiva usando dados de mais de 500.000 pacientes com hiperlipidemia inscritos em uma rede de cuidados gerenciados nos EUA descobriu que o risco de desenvolver GPAA diminuiu 0,3% para cada mês adicional de consumo de estatina, e os pacientes que tomaram estatinas continuamente por 2 anos tiveram um redução de 8% no risco de GPAA em relação àqueles com hiperlipidemia que não receberam terapia com estatina. O estudo também descobriu que cada mês adicional de exposição às estatinas diminuiu o risco de progredir de um diagnóstico de suspeita de glaucoma para GPAA em 0,4% e diminuiu o risco de exigir medicamentos para GPAA em 0,4%. Kang e outros. mostraram que entre 136.782 adultos com 40 anos ou mais, 5 anos ou mais de uso de estatina foi associado a um risco 21% menor de GPAA e que 10 anos ou mais de uso foi associado a um risco 40% menor de GPAA em comparação com pacientes que nunca tomou estatinas. Um estudo prospectivo demonstrou que o uso de estatina foi correlacionado com a estabilização dos achados do campo visual ao longo de 3 anos entre pacientes com glaucoma de pressão normal. Da mesma forma, descobriu-se que o uso de estatina reduz as alterações glaucomatosas no nervo óptico e na camada de fibras nervosas na oftalmoscopia a laser de varredura confocal (WU, Annie et al, 2020).

Por outro lado no The EPIC-Norfolk Eye Study não foi encontrao associação entre uso de estatina e PIO independente do uso de β-bloqueador oral. Em outras palavras, a PIO mais baixa que observamos nos participantes que usavam estatinas se devia ao fato de esses participantes serem mais propensos a usar β-bloqueadores orais do que os participantes que não tomavam estatinas. Vários estudos relataram um efeito protetor das estatinas no desenvolvimento ou progressão do glaucoma; no entanto, nenhum desses estudos ajustou especificamente para o uso de β-bloqueador sistêmico Portanto, é possível que a associação protetora relatada das estatinas para o glaucoma deve-se à confusão

pelo efeito de redução da PIO do uso concomitante de β-bloqueadores sistêmicos. Alternativamente, as estatinas podem exercer um efeito protetor por meio de mecanismos independentes da PIO, como a neuroproteção das células ganglionares da retina ao diminuir a citotoxicidade mediada pelo glutamato (KHAWAJA, Anthony P. et al, 2017).

Wu et al em sua publicação sugeriram que os bloqueadores dos canais de cálcio podem aumentar fluxo de sangue na cabeça do nervo óptico e o fluxo sanguíneo coroidal e, potencialmente, retardar a deterioração do campo visual em pacientes com GPAA. Outros propuseram que a dilatação venosa por bloqueadores dos canais de cálcio pode aumentar a perfusão da cabeça do nervo óptico. No entanto, outros estudos descobriram que o uso de bloqueadores dos canais de cálcio está realmente associado ao aumento do risco de GPAA. Em um grande estudo de coorte prospectivo de base populacional, Muskens et al. encontraram um risco 1,8 vezes maior de desenvolver GPAA entre pacientes expostos a bloqueadores de canais de cálcio, em comparação com aqueles sem exposição a bloqueadores de canais de cálcio (KHAWAJA, Anthony P. *et al*, 2014)

Os bloqueadores dos canais de cálcio geralmente não são tratamentos de primeira ou segunda linha para hipertensão. Como tal, eles podem ser usados com mais frequência em pacientes com hipertensão refratária, que é um fator de risco conhecido para GPAA. Infelizmente, estudos retrospectivos, são limitados em sua capacidade de controlar e quantificar a duração e a gravidade de comorbidades, como hipertensão, que podem, por si só, afetar o risco de GPAA. Um estudo prospectivo randomizado controlado ajudaria a elucidar melhor se os bloqueadores dos canais de cálcio afetam adversamente o risco de desenvolver GPAA (WU, Annie et al, 2020). Além disso, análises focadas em classes específicas de medicamentos mostraram que o tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio se correlaciona positivamente com a prevalência de glaucoma, enquanto a administração de betabloqueadores pode ser protetora (LOWRY, Eugene A.; SANDERS, David S., 2021).

Hipertensão leva a rarefação capilar, uma perda de densidade vascular capilar, perda de densidade capilar na vascularização peripapilar e macular plexo têm sido fortemente associados com afinamento camada de fibras nervosas da retina. A rarefação capilar também contribui para a doença renal em pacientes com hipertensão, o que é considerada um indicação convincente para o uso de primeira linha de um inibidor ECA. Assim, os pacientes com uma camada de fibras nervosas da retina mais fina que estão recebendo inibidores da ECA também são mais propensos a ter histórico de doença renal crônica . Pacientes que tomam vários medicamentos para pressão arterial provavelmente tiveram hipertensão por mais tempo com maior dificuldade atingir a pressão arterial alvo, que da mesma forma pode confundem a associação entre maior número de sangue medicamentos de pressão e desbaste camada de fibras nervosas da retina. Pacientes tomando medicamentos mostrou espessura camada de fibras nervosas da retina semelhante, independentemente de o a hipertensão estava bem controlada; no entanto, o camada de fibras nervosas da retina

mais fina do que naqueles pacientes que não tomam anti-hipertensivos medicamentos. Mais evidências serão necessárias para considerar uso de inibidor ECA como um fator de risco modificável para o qual a descontinuação do medicação pode reduzir danos futuros. Usar desta classe de medicamentos pode muito bem ser um fato de risco não modificável, refletindo dano vascular sistêmico e perda capilar. Descontinuação ou evitar iniciar este medicamento classe por causa do risco glaucomatoso teórico poderia resultar em risco mais direto para a doença renal ou sistema cardiovascular. Ainda não defenderemos a mudança medicamentos para pressão arterial em pacientes com glaucoma com base em as conclusões deste estudo (LOWRY, Eugene A.; SANDERS, David S., 2021).

Wu et al (2020), verificou ainda que o estrogênio diminui a PIO e fornece um efeito protetor nas camadas de celulas ganglionares da rertina em um modelo de isquemia retiniana em ratos.

No Estudo Europeu de Prevenção do Glaucoma, o uso de diuréticos foi um fator de risco independente para a incidência de GPAA. Isto sugere que o tipo de tratamento redutor da pressão arterial sistêmica pode ser uma variável adicional a ser considerada quando se avalia a PPO (Topouzis; Founti, 2009). Neste estudo, 30 pacientes usavam diurético (19,7%) e observou-se que esses pacientes apresentavam menor PP, PAD e PAM, mesmo com maior PAS. A APO dos pacientes tratados para HAS sem diurético era menor que a dos que usavam diurético, o que significaria melhor perfusão coroidea no grupo tratado, podendo ser um efeito protetor. Entretanto, este grupo apresentou PIO média maior que 15,47 mmHg, à TAG, o que pode provocar efeito deletério no nervo óptico.

Uma vez que o tratamento anti-hipertensivo tende a diminuir a PPO, poderia exercer um efeito potencial sobre o glaucoma. Como mencionado anteriormente, as associações de PPO e prevalência de GPAA no estudo *Rotterdam Eye Study* foram observadas apenas em pessoas em terapia anti-hipertensiva sistémica (Leske, 2009). No estudo de Tavares-Gradvohl (2015), a PPO do grupo controle foi de 45,65 mmHg (± 8,27), menor que no grupo de estudo (48,17 mmHg ± 9,99). Os dados de incidência recentes do *Rotterdam Eye Study* revelaram aumento do risco de GPAA em usuários de antagonistas dos canais de cálcio, após 6,5 anos de seguimento. Esses agentes diminuem a pressão arterial sistêmica sem afetar a PIO, reduzindo também a PPO, o que pode explicar esses achados (Topouzis; Founti, 2009). Neste estudo, 7,94% (12) dos pacientes faziam uso dessa medicação. No grupo que não usava, a PIO, PAS e PP encontradas foram de 14,6 mmHg (± 4,71), 132,41 mmHg (± 18,97) e 48,00 (±10,11), respectivamente; valores maiores que os observados no grupo que usava a medicação e que apresentava medidas médias de 13,00 mmHg (± 2,41), 124,00 mmHg (± 17,06) e 48,50 (± 8,77), respectivamente, o que corrobora os achados do *Rotterdam Eye Study*.

O Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) foi um estudo controlado, duplo-cego, que randomizou pacientes hipertensos de alto risco para estratégias de tratamento intensivo e padrão com uma PAS alvo de 120 mmHg e 140 mmHg,

respectivamente. Ele mostrou que a redução da PAS abaixo de 120 mmHg pode ser um benefício significativo para alguns pacientes hipertensos. No entanto, o estudo mostrou que, embora a baixa PA baixa diminua a mortalidade, ela leva a alguns efeitos colaterais sistêmicos não desprezíveis e obriga a uma vigilância mais rigorosa sobre esse grupo específico de pacientes. O estudo SPRINT relatou que o tratamento intensificado leva a um aumento do número de episódios de hipotensão, síncope, insuficiência renal aguda ou anormalidades eletrolíticas. No entanto, embora haja fortes evidências de que a redução excessiva da PA tenha efeito sobre o nervo óptico, nenhuma subanálise do estudo abordou a progressão do glaucoma como um evento adverso do estudo SPRINT (SKRZYPECKI, Janusz *et al*, 2019).

Embora os estudos de PAM realizados nos participantes do estudo SPRINT tenham confirmado a PA mais baixa no grupo de tratamento intensivo, eles não mostraram efeito do tratamento em um padrão de 24h. Esta análise poderia acrescentar algum mérito à discussão conflitante se a PA baixa, sem um padrão de mergulho noturno, leva ao dano do nervo óptico. Um crescente corpo de pesquisa mostra que a PA tem um forte efeito na PIO ou no risco de glaucoma. No entanto, a análise do conhecimento atual traz resultados inconclusivos em relação a uma abordagem baseada em evidências para o manejo da PA em pacientes com glaucoma (SKRZYPECKI, Janusz *et al*, 2019). Da mesma forma as análises de RM mostram um impacto limitado da PA no risco de GPAA, não apoiaram um papel causal importante da PA no GPAA. Assim, mais estudos são necessários para avaliar definitivamente se a medicação para baixar a pressão arterial influencia o risco de progressão do glaucoma. Semelhante aos nossos achados não definitivos sobre a relação entre PA e PIO, análises de RM examinando a relação entre PA e o risco de GPAA também foram inconclusivas (PLOTNIKOV, Denis et al, 2022).

A pressão sanguínea arterial exerce pequena influência, mas significativa no fluxo sanguíneo da coroide. E como a diminuição no fluxo do sangue da coroide conduz à redução da APO, como mostrado por Langham et al. (1989) e Dastiridou et al. (2013), é razoável supor que a PAM elevada, que origina o aumento da rigidez ocular, pode levar à elevação da APO, em virtude da maior resistência dos vasos oculares (Dastiridou et al., 2013). Tavares-Gradvohl (2015) observou, no grupo de estudo, relação direta entre a PP e a RE (r=0,280; p=0,0010); assim como entre PP e PAS, PAD e PAM (r=0,311; p=0,000), (r=3,60; p=0,000) e (r=0,398; p=0,000), respectivamente, o que já era de se esperar, uma vez que a PP é dependende da PAM. A APO mostrou relação inversa com RE (r= -0,231; p=0,001) e não se detectou relação com PAS, PAD e PP.

Existem mecanismos fisiopatológicos da HAS que podem ser responsáveis por danos ao fornecimento de sangue na cabeça do nervo optico. A pressão arterial sistêmica, cronicamente elevada, pode resultar em aterosclerose, alterações no tamanho das arteríolas pré-capilares, e deleção capilar, que conduz ao aumento da resistência ao fluxo sanguíneo e, portanto, redução da perfusão. Além disso, a interrupção dos mecanismos

autorreguladores do fluxo de sangue na cabeça do nervo óptico em altos níveis da pressão arterial sistêmica pode ainda contribuir para a redução da perfusão (Memarzadeh et al., 2010).

A PPO baixa pode ser causada tanto pela pressão sanguínea relativamente baixa quanto por PIO relativamente alta. Uma possível teoria que explica a PPO baixa e HAS crônica como fatores de risco para o glaucoma se baseia no conceito unificado de PPO e fluxo de sangue. A PPO baixa que resulta na redução do fluxo sanguíneo para o nervo óptico e a HAS crônica com alterações ateroscleróticas dos vasos sanguíneos do nervo óptico, juntos ou isoladamente, resultam em redução do fluxo sanguíneo para o nervo óptico (Grover; Budenz, 2011).

Com base na evidência de que a PPO baixa é um fator de risco para a progressão do glaucoma, a medição de 24 horas da pressão arterial sistêmica pode ser indicada em pacientes com glaucoma progressivo, apesar da PIO "controlada"; mas não há atualmente nenhum indício de que a consecussão da "normalização" da pressão arterial sistêmica ou do fluxo sanguíneo melhore os resultados em glaucoma (Caprioli; Coleman, 2010).

Nas RM foi realizado correlações genéticas e análises para investigar as associações de PIO, PA e medicamentos anti-hipertensivos com o risco de glaucoma. Os resultados forneceram suporte para a associação de PIO com glaucoma; no entanto, o risco de glaucoma pode não aumentar com um nível mais alto de PAS ou PAD. É importante ressaltar que os anti-hipertensivos podem ter efeito limitado no glaucoma, não contribuindo para o tratamento nem prejudicando a saúde do paciente (LIU, Jingjing *et al*, 2022).

Compreender como os nitratos podem reduzir a PIO pode fornecer informações sobre os processos fisiopatológicos subjacentes à PIO e à hipertensão ocular, podendo potencialmente levar a novas terapias. A transformação metabólica de porções de nitrato em medicamentos de nitrato resulta na formação de óxido nítrico. O óxido nítrico é um importante mediador dos processos homeostáticos oculares, incluindo a regulação do fluxo aquoso, e locais potenciais para ação incluem a rede trabecular e o corpo ciliar. É concebível que os nitratos administrados topicamente possam ser um meio de diminuir a PIO. Latanoprostene é um análogo de prostaglandina F2α doador de óxido nítrico tópico recem lançado no Brasil (KHAWAJA, Anthony P. *et al*, 2014).

CONCLUSÕES

A PIO isolada nao é foi considerada fator de risco para neuropatia optica glaucomatosa (MELGAREJO, Jesús D. *et al*, 2018). Reconhecemos que a PA e a PIO são ambas influenciadas por variações diurnas; portanto, ter uma única leitura de PA ou PIO elevada/normal pode não representar o verdadeiro status de PA ou PIO de um indivíduo. Portanto, embora mais cansativo, um estudo realizado com monitorização ambulatorial da PA por 24 horas e registro da variação diurna da PIO pode ser mais apropriado (DEB, Amit K. et al, 2014).

Pacientes com GPAA e HAS, em tratamento para as duas doenças, apresentaram córneas mais finas, maior RE, PIO, PAS e PAM mais elevadas (Tavares-Gradvohl ,2015). A perspectiva clínica dos achados considera a identificação de pacientes com glaucoma apresentando quedas esporádicas na PAM diurna que poderiam levar à redução da PPO. Os olhos possuem mecanismos autorregulatórios que respondem a mudanças na pressão de perfusão para manter o fluxo sanguíneo. Uma faixa teórica determina até que ponto esse fluxo sanguíneo é preservado quando a pressão de perfusão aumenta ou diminui. Considerando nossos achados, sugerimos que a PAM média diurna não diminuiu abaixo do limite inferior onde a autorregulação é interrompida portanto episódios hipotensivos diurnos esporádicos de PAM podem ser um novo fator de risco para GPAA (Melgarejo, Jesus D., *et al*, 2022).

O manejo clínico do glaucoma deve melhorar ao investigar e prevenir quedas de PAM. A progressão do dano do glaucoma em pacientes com GPAA está associada a alta variabilidade e quedas extremas no PAM diurno. O dano estrutural glaucomatoso parece mais vulnerável na presença de PAM mais baixa a noite. Atualmente, as evidências concentram-se na hipotensão noturna, omitindo pacientes com GPAA que apresentam quedas extremas repetitivas da PAM durante o dia. Ao implementar o monitoramento ambulatorial da pressão arterial 24 horas, é possível identificar episódios esporádicos de hipotensão diurna e persistente noturna associados ao dano do glaucoma(Melgarejo, Jesus D., *et al*, 2022).

O estudo de Maracaibo mostrou que as medições noturnas de PA no MAPA são indicadores mais perspicazes de dano glaucomatoso do que medições únicas de PA no consultório. Estudos anteriores também descobriram que o MAPA é um preditor confiável de retinopatia hipertensiva, retinopatia diabética, alterações maculares, defeitos de CV e glaucoma. O MAPA também é um melhor preditor de risco para outros orgãos, incluindo doença renal crônica, acidente vascular cerebral e eventos cardíacos. No entanto,o referido estudo é o primeiro a comparar MAPA e PA de consultório como indicadores de risco de glaucoma na população em geral, e sugere que medidas de MAPA podem ser consideradas uma ferramenta útil para os médicos identificarem indivíduos em risco muito antes do dano glaucomatoso aparecem (MELGAREJO, Jesús D. *et al*, 2018).

Esses resultados suportam a hipótese de que a associação entre hipotensão noturna e glaucoma é determinada por ter um efeito *dipper* extremo e não por baixos níveis médios de PA noturnos. Estudos adicionais examinando a progressão para o glaucoma em indivíduos identificados como de alto risco esclareceriam a utilidade do estado de *dipper* extremo como fator de risco. O uso de MAPA pode ser util para ajudar a identificar indivíduos com estado de *dipper* extremo que apresentam alto risco de neuropatia optica glaucomatosa e que devem ser submetidos a uma avaliação oftalmológica mais aprofundada. Terapias que modifiquem o risco de glaucoma são necessárias com urgência, e novas abordagens para evitar o efeito *dipper* extremo, como mudanças no tempo de ingestão de medicamentos anti-hipertensivos, podem ser eficazes (MELGAREJO, Jesús D. *et al*, 2018).

Pacientes com GPAA e HAS apresentam correlação positiva entre as pressões oculares, avaliadas por diferentes tipos de tonômetros, entre si, e com a PAS e entre a PPO e a APO. Além disso, a RE apresentou correlação positiva com a PPO e negativa com a APO. No grupo controle do estudo de Tavares-Gradvohl (2015), a APO correlacionou-se positivamente com a PIO e a PPO com a PAS e a RE. Além da correlação negativa entre a TAG e a PPO, o dAxial mostrou correlação inversa com a APO, RE e idade.

A PPOM parece ter papel importante na patogênese do glaucoma em indivíduos em uso de medicamentos anti-hipertensivos. Pode ser prudente evitar a administração noturna de medicamentos anti-hipertensivos em indivíduos com GPAA suspeito ou comprovado (DEB, Amit K. *et al*, 2014).

A PA descontrolada foi comum entre os indivíduos atendidos em uma clínica especializada em glaucoma, com quase um terço dos testados apresentando PA elevada e mais de um terço dos identificados tinham PA elevada recém-diagnosticados. Mais de um terço daqueles que sabiam que tinham hipertensão e estavam em tratamento apresentavam PA descontrolada no momento da consulta clínica. Essas altas proporções de pacientes com PA descontrolada apontam para uma clara necessidade não atendida de cuidados médicos entre muitos que frequentam uma clínica oftalmológica. 16 Assim, medidas mais precisas de prevenção do glaucoma são necessárias em pacientes com hipertensão e pacientes tratados com medicamentos anti-hipertensivos (LIU, Jingjing *et al*, 2022).

O uso de β-bloqueador sistêmico e nitrato está associado à PIO mais baixa em uma população de homens e mulheres britânicos mais velhos, podendo ser uma opção para o tratamento de pacientes com glaucoma com HAS (KHAWAJA, Anthony P. *et al*, 2017).

Vários medicamentos anti-hipertensivos, como betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio, têm sido usados para tratar o glaucoma. Os médicos que têm essa visão da medicação acreditam que a PA pode prejudicar o suprimento de sangue para o nervo óptico e, portanto, a pressão capilar do corpo ciliar causada pela PA aumentará a PIO (MELGAREJO, Jesús D. *et al*, 2018).

Também foi proposto que a administração noturna (antes de dormir) de medicamentos anti-hipertensivos afeta a função do nervo óptico em maior extensão em comparação

com outras horas do dia (SKRZYPECKI, Janusz *et al*, 2019), então uma conversa com o cardiologista pode ajudar ao paciente glaucomatoso.

Se um medicamento sistêmico tiver influência na PIO, isso pode fornecer informações sobre os mecanismos fisiológicos ou patológicos subjacentes à PIO e pode ajudar no manejo de pacientes com glaucoma com comorbidade sistêmica. Além disso, para medicamentos sistêmicos que influenciam o risco de glaucoma, como estatinas ou bloqueadores dos canais de cálcio,seria interessante saber se esses medicamentos influenciam a PIO ou se seu efeito no risco de glaucoma é amplamente independente da PIO. Até o momento, nenhum estudo de base populacional examinou sistematicamente a associação entre classes comuns de medicamentos sistêmicos e PIO (KHAWAJA, Anthony P. *et al*, 2014).

Cada vez mais em-se a necesidade de ver o paciente como um todo, a gama de exames diagnostico e medicamentos que dispomos hoje permite uma melhor e mais fidedigna avalição do paciente, apesar de não sabermos que os fenomenos ocorrem com precisão, sabemos da influencia que existe entre HAS e glaucoma e nao podemos menosprezar. Mais estudos populacionais sao necessarios para melhor elucidar essa interação.

REFERÊNCIAS

A. Antón-López, J. Moreno-Montañés, S. Duch-Tuesta, P. Corsino Fernández-Vila, J. García-Feijoo, E. Millá-Griñó, F.J. Muñoz-Negrete, L. Pablo-Júlvez, I. Rodríguez-Agirretxe, J.L. Urcelay-Segura, F. Ussa-Herrera, M.P. Villegas-Pérez, Guía de estilos de vida y glaucoma (II). Dieta, suplementos, drogas, sueño, embarazo e hipertensión arterial,Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología, Volume 93, Issue 2, 2018,Pages 76-86,ISSN 0365-6691, https://doi.org/10.1016/j.oftal.2017.10.001.

Barbosa-Breda, J., Abegão-Pinto, L., Van Keer, K., Jesus, D.A., Lemmens, S., Vandewalle, E., Rocha-Sousa, A. and Stalmans, I. (2019), Heterogeneity in arterial hypertension and ocular perfusion pressure definitions: Towards a consensus on blood pressure-related parameters for glaucoma studies. Acta Ophthalmol, 97: e487-e492. https://doi.org/10.1111/aos.13942

Berisha M, Findl O, Lasta M, Kiss B, Schmetterer L. A study comparing ocular pressure pulse and ocular fundus pulse in dependence of axial eye length and ocular volume. Acta Ophthalmol. 2010;88(7):766-72.

Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. Br J Ophthalmol. 2014;98(5):629-38.

Calixto N. Tonometry (applanation versus impression) and the scleral rigidity coefficient. Rev Bras Oftalmol. 1961;20:49-72.

Caprioli J, Coleman AL. Blood Pressure, Perfusion Pressure, and Glaucoma. American Journal of Ophthalmology. 2010;149(5):704-12.

Choi J, Lee J, Park SB, Lee KS, Sung KH, Kook MS. Factors affecting ocular pulse amplitude in eyes with open angle glaucoma and glaucoma-suspect eyes. Acta Ophthalmol. 2012;90(6):552-8.

Costa VP, Arcieri ES, Harris A. Blood pressure and glaucoma. Br J Ophthalmol. 2009;93(10):1276-82.

Dastiridou AI, Ginis HA, Brouwere D, Tsilimbaris MK, Pallikaris IG. Ocular rigidity, ocular pulse amplitude, and pulsatile ocular blood flow: the effect of intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(12):5718-22.

Dastiridou AI, Tsironi EE, Tsilimbaris MK, Ginis H, Karyotakis N, Cholevas P et al. Ocular rigidity, outflow facility, ocular pulse amplitude, and pulsatile ocular blood flow in open-angle glaucoma: a manometric study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(7):4571-7.

Deb, A. K., Kaliaperumal, S., Rao, V. A., & Sengupta, S. (2014). Relationship between systemic hypertension, perfusion pressure and glaucoma: a comparative study in an adult Indian population**.** *Indian journal of ophthalmology,* 62(9), 917–922. https://doi.org/10.4103/0301-4738.143927

DEB, Amit K. et al. Relationship between systemic hypertension, perfusion pressure and glaucoma: a comparative study in an adult Indian population. **Indian journal of ophthalmology**, v. 62, n. 9, p. 917, 2014. DOI: https://doi.org/10.4103/0301-4738.143927

Deltry-Morel M, Janart J, Deltry MB, Leudoux A, Pourjavan S. Evaluation clinique du tonomèter dynamique de contour Pascal. J Fr Ophthalmol. 2007;30(3):260-70.

Denniston AKO, Murray PI. Oxford handbook of ophthalmology. 3th United Kingdom: Ed. Oxford, 2014, chapter 10, p. 345-406.

Ebneter A, Wagels B, Zinkernagel MS. Non-invasive biometric assessment of ocular rigidity in glaucoma patients and controls. Eye (Lond). 2009;23(3):606-11.

Erickson DH, Goodwin, DO, Anderson C, Hayes JR. Ocular pulse amplitude and associated glaucomatous risk factors in a healthy Hispanic population. Optometry. 2010;81(8):408-13.

Ferreri F, Minniti R, Polimeni A, Zavettieri L, Ferreri G, Ferreri G et al. Tonometry. In: Davey P (Ed.). Ophthalmology - current clinical and research updates. InTech, cap. 4, 2014.

Friedenwald JS. Tonometer calibration: an attempt to remove discrepancies found in 1954 calibration scale for Schiotz tonometer. Trans Am Acad Ophthalmol. Otolaryngol. 1957;61(1):108-22.

Furtado JM, Lansingh VC, Carter MJ, Milanese MF, Peña BN, Ghersi HA et al. Causes of blindness and visual impairment in Latin America. Surv Ophthalmol. 2012;57(2):149-77.

Giampani Jr, Jair. 4º Consenso de Glaucoma Primário de Ângulo Aberto da Sociedade Brasileira de Glaucoma. Jair Giampani Jr. 1ª Edição, São Paulo. 2022.

Grieshaber MC, Katamay R, Gugleta R, Kochkorov A, Flammer J, Orgül S. Relationship between ocular pulse amplitude and systemic blood pressure measurements. Acta Ophthalmol. 2009;87(3):329-34.

Grover DS, Budenz DL. Ocular perfusion pressure and glaucoma. Int Ophthalmol Clin. 2011;51(3):19-25.

Higginbotham EJ. Treating ocular hypertension to reduce glaucoma risk: when to treat? Drugs. 2006;66(8):1033-9.

Horwitz, Anna, et al. "Antihypertensive medication postpones the onset of glaucoma: evidence from a nationwide study." *Hypertension* 69.2 (2017): 202-210. DOI:https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08068

Insul l E, Nicholas S, Ang GS, Poostchi A, Chan K, Wells A. Optic disc area and correlation with central corneal thickness, corneal hysteresis and ocular pulse amplitude in glaucoma patients and controls. Clin Experiment Ophthalmol. 2010;38(9):839-44.

James CB, Trew DR, Clark K, Smith SE. Factors influencing the ocular pulse--axial length. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1991;229:341-4.

Janulevičienė I, Sliesoraityt I, Siesky B, Harris A. Diagnostic compatibility of structural and haemodynamic parameters in open-angle glaucoma patients. Acta Ophthalmol. 2008;86(5):552-7.

Kaufmann C, Bachmann LM, Robert YC, Thiel MA. Ocular pulse amplitude in healthy subjects as measured by dynamic contour tonometry. Arch Ophthalmol. 2006;124(8):1104-8.

Khawaja, A. P., Chan, M. P., Broadway, D. C., Garway-Heath, D. F., Luben, R., Yip, J. L., Hayat, S., Wareham, N. J., Khaw, K. T., & Foster, P. J. (2014). Systemic medication and intraocular pressure in a British population: the EPIC-Norfolk Eye Study. *Ophthalmology,* 121(8), 1501–1507. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.009

Knygoupoulos M, Tazamalis A, Ntampos K, Schlote T. Decreased ocular pulse amplitude associated with functional and structural damage in open-angle glaucoma. Eur J Ophthalmol. 2011; 22(1):111-6.

Kymes SM, Kass MA, Anderson DR, Miller JP, Gordon MO; Ocular Hypertension Treatment Study Group (OHTS). Management of ocular hypertension: a cost-effectiveness approach from the Ocular Hypertension Treatment Study. Am J Ophthalmol. 2006;141(6):997-1008.

Lachkar Y. I have tested for you. The contour tonometer. IOP analysis using dynamic contour tonometry. J Fr Ophthalmol. 2006;29(2):32-5.

Langham ME, Farrell RA, O'Brien V, Silver DM, Schilder P. Blood flow in the human eye. Acta Ophthalmol. 1989;191:9-13.

Lauretti Filho, A. Contribuiçao ao estudo da chamada reaçao oftalmológica consensual na tomografia. Tese de Livre Docência, 55f. Tese (Livre-Docência). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 1972.

Leão PMS, Paula APB, Rocha EM, Faula JS, Rodrigues MLV, Silva MJL et al. Estudo da relação entre o comprimento axial e a rigidez escleral em olhos normais. Arq Bras Oftalmol. 2011;74(Supl. 4):21.

Leske, MC. Ocular perfusion pressure and glaucoma: clinical trial and epidemiologic findings. Curr Opin Ophthalmol. 2009;20(2):73-8.

Liu, J., Li, S., Hu, Y., & Qiu, S. (2022). Repurposing Antihypertensive Drugs for the Prevention of Glaucoma: A Mendelian Randomization Study. Translational vision *science & technology*, 11(10), 32. https://doi.org/10.1167/tvst.11.10.32

Lowry, Eugene A., and David S. Sanders. "Hypertension management and glaucoma: hypothesizing causes in correlational data." Ophthalmology 128.3 (2021): 401-402. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.10.020

Macri, Carmelo, et al. "Blood Pressure Measures and Incident Primary Open-Angle Glaucoma." Investigative Ophthalmology & Visual Science 63.13 (2022): 3-3. https://doi.org/10.1167/iovs.63.13.3

Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Vico E, Fernandez-Vidal A, Benitez del Castillo JM, Wasfi M et al. Effect of corneal thickness on dynamic contour, rebound, and goldmann tonometry. Ophthalmology. 2006;113(12):2156-62.

Melgarejo, J. D., Lee, J. H., Petitto, M., Yépez, J. B., Murati, F. A., Jin, Z., Chávez, C. A., Pirela, R. V., Calmón, G. E., Lee, W., Johnson, M. P., Mena, L. J., Al-Aswad, L. A., Terwilliger, J. D., Allikmets, R., Maestre, G. E., & De Moraes, C. G. (2018). Glaucomatous Optic Neuropathy Associated with Nocturnal Dip in Blood Pressure: Findings from the Maracaibo Aging Study. *Ophthalmology*, 125(6), 807–814. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.029

Melgarejo, Jesus D., et al. “Progression of functional and structural glaucomatous damage in relation to diurnal and nocturnal dips in mean arterial pressure.” *Frontiers in Cardiovascular Medicine* (2022). DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1024044

Memarzadeh F, Ying-Lai M, Chung J, Azen SP, Varma R; Los Angeles Latino Eye Study Group. Blood pressure, perfusion pressure, and open-angle glaucoma: the Los Angeles Latino Eye Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(6):2872-7.

Mursch-Edlmayr AS, Bolz M, Strohmaier C. Vascular Aspects in Glaucoma: From Pathogenesis to Therapeutic Approaches. Int J Mol Sci. 2021 Apr 28;22(9):4662. doi: 10.3390/ijms22094662. PMID: 33925045; PMCID: PMC8124477.

Palikaris IG, Kyomionis GD, Ginis HS, Kounis GA, Tsilimbaris MK. Ocular rigidity in living human eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(2):4009-14.

Pascolini D, Mariotti SP. Global estimates of visual impairment: 2010. Br J Ophthalmol. 2012;96(5):614-8.

Patel H, Gilmartin B, Cubbidge RP, Logan NS. In vivo measurement of regional variation in anterior scleral resistance to Schiotz indentation. Ophthalmic Physiol Opt. 2011;31(5):437-43.

Plotnikov D, Huang Y, Khawaja AP, Foster PJ, Zhu Z, Guggenheim JA, He M. High Blood Pressure and Intraocular Pressure: A Mendelian Randomization Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2022 Jun 1;63(6):29. doi: 10.1167/iovs.63.6.29. PMID: 35762941; PMCID: PMC9251815.

Punjabi OS, Ho HK, Kniestedt C, Bostrom AG, Stamper RL, Lin SC. Intraocular pressure and ocular pulse amplitude comparasion in different types of glaucoma using dynamic contour tonometry. Curr Eye Res. 2006;31:851-62.

Ramdas WD, Wolfs RCW, Hofman A, Jong PTVM, Vingerling JR, Jansonius NM. Ocular perfusion pressure and the incidence of glaucoma: real effect or artifact?: The Rotterdam Study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52(9):6875-81.

Resch H, Schmidl D, Hommer A, Rensch F, Jonas JB, Fuchsjäger-Mayrl G et al. Correlation of optic disc morphology and ocular perfusion parameters in patients with primary open angle glaucoma. Acta Ophthalmol. 2011;89(7):e544-9.

Rodrigues MLV, Kara-Jose N. Estudo multicêntrico brasileiro de morbidade ocular: perfil da demanda, diagnósticos p´rincipais e causas de deficiência visual e cegueira em serviços secundários e terciários de oftalmologia - Relatório. In: Rodrigues MLV, Kara-Jose N. (Eds.). Perfil epidemiológico das principais causas de cegueira no Brasil. Rio de Janeiro: Cultura Médica, 2012, cap. 10, p. 171-245.

Sampaolesi R, Sampaolesi JR, Zarate J. Rigidez ocular o resistência a la distensión. In: Sampaolesi R, Sampaolesi JR, Zarate J. (Eds.). Glaucomas. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1974b, cap. 8, p. 155-39.

Sampaolesi R, Sampaolesi JR, Zarate J. Tonometría de depresión. In: Sampaolesi R, Sampaolesi JR, Zarate J. (Eds.). Glaucomas. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1974a, cap. 7, p. 115-24.

Schmidl D, Garhofer G, Schmetterer L. The complex interaction between ocular perfusion pressure and ocular blood flow - Relevance for glaucoma. Exp Eye Res. 2011;93(2):141-55.

Schwann O, Troost R, Vogol A, Crus F, Bock S, Pfeiffer N. Ocular pulse amplitude in patients with primary opena angle glaucoma, normal tension glaucoma and ocular hypertension. Br. J. Ophthalmol. 2002; 86(9):981-4.

Sehi M, Flanagan JG, Zeng L, Cook RJ, Trope GE. Relative change in diurnal mean ocular perfusion pressure: a risk factor for the diagnosis of primary open-angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2005;46(2):561-7.

Skrzypecki, J., Ufnal, M., Szaflik, J. P., & Filipiak, K. J. (2019). Blood pressure and glaucoma: At the crossroads between cardiology and ophthalmology. *Cardiology journal,* 26(1), 8–12. https://doi.org/10.5603/CJ.2019.0008

Tavares- Gradvohl HL, Paula APB, Costa VF, Silva MJ, Paula JS, Rodrigues MLV. Relationship among axial length, ocular pulse amplitude, and ocular perfusion pressure in normal eyes. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012;53(14):245.

Tavares-Gradvohl HL, Paula JS, Rodrigues MLV. Relationship between ocular pulse amplitude, scleral rigidity and axial leight in patients with arterial hypertension and primary open angle glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;55(13):225.

Tavares-Gradvohl, H. Amplitude de pulso ocular em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. 2012. 74f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto. 2012.

Tiambeng, C., Batur, A., Dikmetas, Ö., & Aksu, N. M. (2022). The acute effect of systemic blood pressure reduction on intraocular pressure in hypertensive patients. *Turkish journal of emergency medicine*, 22(3), 131–136. https://doi.org/10.4103/2452-2473.348441

Topouzis F, Founti P. Weighing in ocular perfusion pressure in managing glaucoma. Open Ophthalmol J. 2009;3:43-5.

Varshini Varadaraj, Ashok Vardhan, Lucy I Mudie, Sophie LaBarre, Yuhan Ong, Bingsong Wang, Cheryl Sherrod, David S Friedman, Uncontrolled Hypertension Is Common in Glaucoma Clinics, *American Journal of Hypertension*, Volume 32, Issue 1, January 2019, Pages 88–93, https://doi.org/10.1093/ajh/hpy103]

von Schulthess SR, Kaufmann C, Bachmann LM, Yanar A, Thiel MA. Ocular pulse amplitude after trabeculectomy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2006;244(1):46-51.

Vulsteke C, Stalmans I, Fieuws S, Zeyen T. Correlation between ocular pulse amplitude measured by dynamic contour tonometer and visual field defects. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2008;246(4):559-65.

Wang J, Freeman EE, Descovich D, Harasymowycz PJ, Fansi AK, Li G et al. Estimation of ocular rigidity in glaucoma using ocular pulse amplitude and pulsatile choroidal blood flow. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013;54(3):1706-11.

Wu A, Khawaja AP, Pasquale LR, Stein JD. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. Eye (Lond). 2020 Jan;34(1):12-28. doi: 10.1038/s41433-019-0603-z. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31595027; PMCID: PMC7002596.

Xu L, Wang XY, Jonas JB. Ocular perfusion pressure and glaucoma: the Beijing Eye Study. Eye. 2009;23:734-6.

Yasukawa, T., Hanyuda, A., Yamagishi, K., Yuki, K., Uchino, M., Ozawa, Y., Sasaki, M., Tsubota, K., Sawada, N., Negishi, K., Tsugane, S., & Iso, H. (2022). Relationship between blood pressure and intraocular pressure in the JPHC-NEXT eye study. *Scientific reports*, 12(1), 17493. https://doi.org/10.1038/s41598-022-22301-1

Zheng Y, Wong TY, Mitchell P, Friedman DS, He M, Aung T. Distribution of ocular perfusion pressure and its relationship with open-angle glaucoma: the singapore malay eye study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(7):3399-404.

Zion IB, Harris A, Siesky B, Shulman S, McCranor L, Garzozi HJ. Pulsatile ocular blood flow: relationship with flow velocities in vessels supplying the retina and choroid. Br J Ophthalmol. 2007;91(7):882-4.